© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

# Sandmücken, Leishmanien und Leishmaniosen – neue Dimensionen alter Krankheiten

Julia Walochnik & Horst Aspöck

**Abstract**: **Sandflies, leishmanias and leishmanioses – an emerging parasitic disease**. Leishmanias are obligatory parasitic, eukaryotic, unicellular organisms. They are transmitted by sandflies (Phlebotominae), and they are the causative agents of cutaneous leishmaniosis (CL) and visceral leishmaniosis (VL). Several "species" (strains) of *Leishmania* are pathogenic. Approximately 12 million individuals are infected with *Leishmania* spp. worldwide and around 60,000 die from leishmaniosis every year. Major endemic areas are located in the tropics and subtropics – however, VL is also common in the Mediterranean region. HIV infection has emerged an important new risk factor for developing VL. Reservoir hosts are rodents and other small mammals, and particularly in urban area, dogs play a substantial role in the life cycle of *Leishmania* spp. The uncontrolled import of infected dogs to Central Europe probably was a precondition for the occurrence of autochthonous cases of leishmaniosis in this area.
In the past years, promising developments have been made in the diagnosis and treatment of leishmaniosis. For example, an immunochromatographic dipstick test for rapid diagnosis of VL has become available, as well as a real-time PCR for synchronous detection of the most important *Leishmania* species. Moreover, miltefosine has been launched on the market as the first orally applicable drug for the treatment of leishmaniosis. In several regions the incidence of VL in children has been reduced significantly by the introduction of deltamethrin-impregnated collars for dogs. Finally, there is a realistic chance that a vaccine will be available within the next decade, at least, for CL.

**Key words**: Emerging infectious diseases, kala azar, *Leishmania*, leishmaniosis, miltefosine, phlebotomes, sandflies.

## Inhaltsübersicht

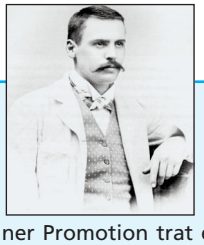
1. Einleitung . . . . . 674
2. Historisches . . . . . 674
3. Sandmücken – Die Überträger . . . . . 676
   3.1. Verbreitung . . . . . 676
   3.2. Systematik und Evolution . . . . . 678
   3.3. Morphologie . . . . . 678
   3.4. Lebenszyklus . . . . . 679
4. Leishmanien – Die Erreger . . . . . 679
   4.1. Verbreitung . . . . . 679
   4.2. Systematik und Evolution . . . . . 680
   4.3. Morphologie . . . . . 681
   4.4. Zellbiologie und Genetik . . . . . 681
   4.5. Lebenszyklus . . . . . 682
5. Leishmaniosen – Die Erkrankungen . . . . . 683
   5.1. Epidemiologie . . . . . 683
   5.2. Kutane Leishmaniosen (KL) . . . . . 685
   5.3. Viszerale Leishmaniose (VL) . . . . . 687
   5.4. Immunbiologie . . . . . 688
   5.5. Diagnostik . . . . . 689
   5.6. Therapie und Prophylaxe . . . . . 690
6. Dank . . . . . 693
7. Zusammenfassung . . . . . 693
8. Literatur . . . . . 693

H. Aspöck (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 673–694

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

**AVICENNA (Abu Ali IBN SINA) (979-1037)**

AVICENNA wurde 979 als Sohn eines staatlichen Würdenträgers in Afschana nahe der usbekischen Stadt und Landschaft Buchara geboren, wo er Philosophie und Medizin studierte. Als Erbe eines großen Vermögens führte AVICENNA ein Wanderleben an persischen Höfen, wo er als Arzt, Astronom, Staatsmann und Schriftsteller wirkte. Bereits im Alter von 18 Jahren ernannte ihn der Samanidenherrscher von Buchara in Anerkennung seiner außerordentlichen medizinischen Fähigkeiten zu seinem Leibarzt. Die letzten 14 Jahre seines Lebens verbrachte AVICENNA als Arzt und wissenschaftlicher Berater am Hofe des Fürsten von Isfahan. Von dem Kalifen von Bagdad zu Lebzeiten mit dem Titel eines Scheichs ausgezeichnet starb er 1037 aufgrund seines ausschweifenden Lebenswandels nur 58-jährig in Hamadan (Persien).
AVICENNA war ein brillanter Heilkundiger und Denker mit herausragenden Leistungen auf den Gebieten der Medizin und der Philosophie. Sein um 1030 entstandenes Hauptwerk „al-Qanun fi'l-tibb" = Canon medicinae (Kanon der Medizin) löste die Klostermedizin des christlich-lateinischen Abendlandes durch wissenschaftliche Verfahren ab und zählte im Mittleren Osten wie in Europa lange zu den bedeutendsten medizinischen Lehrbüchern. Es wurde zur Grundlage der wissenschaftlichen Heilkunst und stand gleichrangig neben den Schriften des HIPPOKRATES (~460-370 v. Chr.) und des GALEN (129-199) an allen bedeutenden europäischen Universitäten. Das Werk besteht aus fünf Büchern, in denen die gesamte Medizin der damaligen Epoche systematisch klassifiziert und den damaligen Kenntnissen entsprechend abgehandelt wird: Anatomie, Physiologie, Pathologie, Innere Medizin, Chirurgie, Geburtshilfe, Fieberlehre und Arzneimittellehre. Die erste lateinische Übersetzung erfolgte im 12. Jahrhundert durch den italienischen Gelehrten Gerhard VON CREMONA (1135-1187). In arabischer Sprache erschien die Schrift 1593 als zweites in dieser Sprache gedrucktes Buch überhaupt. Zwischen 1400 und 1600 wurde das Werk insgesamt 36-mal gedruckt und wirkte bis Ende des 18. Jahrhundert in ganz Europa.



**Charles DONOVAN (1863-1951)**

DONOVAN wurde am 19. September 1863 in Südirland geboren. Er studierte am „Trinity College" in Dublin Medizin, wo er 1889 promovierte. Zwei Jahre nach seiner Promotion trat er beim „Indian Medical Service" als Chirurg ein. Während der ersten Jahre war er an der Nordwest-Grenze im Einsatz und erlangte dabei den Grad eines Oberstleutnant, später wurde er in den zivilen Dienst nach Madras versetzt, wo er bald eine Professur für Physiologie am „Medical College" bekam. Außerdem wurde er einige Jahre später zum Leiter des Royapettah Krankenhaus ernannt, welchem er durch intensive Forschung und unermüdliche Verbesserung der Labordiagnostik zu hervorragendem Ruf verhalf. Nach seiner Pensionierung vom „Indian Medical Service" 1920 widmete DONOVAN sich neben seiner weiteren Professorentätigkeit der Entomologie. Er war begeisterter Lepidopterologe und außerdem ein sehr begabter Zeichner. DONOVAN starb am 29. Oktober 1951 in Madras.
Im Jahre 1903 entdeckte DONOVAN in Madras unabhängig von LEISHMAN in London die Erreger der Kala Azar in Milzgewebe von autopsierten Patienten, welche an „Chronischer Malaria" verstorben waren. Noch im selben Jahr gelang es ihm, den Erreger erstmals aus einem lebenden Patienten zu isolieren, nämlich aus einem Milz-Punktat eines 12jährigen Jungen, der an derselben Krankheit litt. Dadurch konnte er beweisen, dass es sich bei seinen und LEISHMANS Beobachtungen nicht um postmortale Veränderungen handelte, sondern um einen neuen Parasiten. LAVERAN & MESNIL nahmen an, dass es sich bei diesen Mikroorganismen um Piroplasmen handelte und nannten den Erreger der Kala-Azar deshalb *Piroplasma donovani*, noch im selben Jahr wurde dieser Name aber von ROSS durch *Leishmania donovani* ersetzt.

## 1. Einleitung

Sandmücken sind kleine, behaarte, meist sandfarbene Mücken, welche als Vektoren von Leishmanien, den Erregern der Kutanen Leishmaniosen (KL) und der Viszeralen Leishmaniose (VL), aber auch von *Bartonella bacilliformis* und verschiedenen Arboviren fungieren können. Laut WHO sind derzeit etwa 350 Millionen Menschen in 88 Ländern der Welt von Leishmaniosen betroffen. Mit Ausnahme einiger Formen der VL, bei der tatsächlich der Mensch der Hauptwirt ist, sind die Leishmaniosen durchwegs Zoonosen. Als Wirte fungieren neben Nagetieren vor allem Hunde.

## 2. Historisches

Die verschiedenen von Leishmanien hervorgerufenen Krankheiten waren großteils bereits im Altertum bekannt, allerdings sind die Beschreibungen der KL heute leichter zuordenbar – die VL wurde aufgrund der ähnlichen Symptomatik lange mit der Malaria verwechselt, noch Ronald ROSS (siehe unten), war zunächst davon überzeugt, dass es sich bei der VL um eine schwere Form der Malaria handelt.

Der Papyrus Ebers (2.000-1.500 v. Chr.) ist wohl das älteste Schriftstück, in dem Leishmaniose-artige Hautgeschwüre („Nil-Pickel") beschrieben werden. Genauere Beschreibungen der KL finden sich dann auf Tontafeln aus dem 7. Jhdt. v. Chr. aus der Bibliothek des assyrischen Königs Assurbanipal. Auch im Alten Testament werden Geschwüre erwähnt, die möglicherweise eine KL beschreiben, so etwa im 9. Kapitel des Exodus: „Da sprach der Herr zu Moses und Aaron: Füllt eure Hände mit Ruß aus dem Ofen, und Moses werfe ihn vor dem Pharao gen Himmel, dass er über ganz Ägyptenland staube und böse Blattern aufbrechen, an den Menschen und am Vieh in ganz Ägyptenland." oder im 28. Kapitel des Deuteronomium: „Der Herr wird dich schlagen mit ägyptischem Geschwür, mit Pocken, mit Grind und Krätze, dass du nicht geheilt werden kannst". Auch in der Neuen Welt ist die Leishmaniose bereits aus präkolumbianischer Zeit bekannt – auf peruanischen Tonwaren aus dem 1. Jhdt. n.Chr. sind unzweifelhaft die für die KL charakteristischen Haut-Läsionen und Gesichtsdeformierungen dargestellt. Aus dem 9. Jahrhundert gibt es dann aus dem persischen Raum bereits erste klinische Aufzeichnungen über Hautleishmaniose-Fälle, damals bekannt als das so genannte Balkh-Geschwür. In Balkh, im heutigen Afghanistan, nannte die Bevölkerung diese Erkrankung „Pasha Gazidagi", was soviel wie Mückenstich bedeutet, und womit die Bevölkerung ja tatsächlich gar nicht so falsch lag. Als durch einen „bösartigen" Mückenstich hervorgerufen wurde die KL auch von Abu Ali IBN SINA (AVICENNA) beschrieben, welcher in

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

seinem um 1030 entstandenen Hauptwerk „al-Qanun fi'l-tibb“ („Kanon der Medizin“) ein ganzes Kapitel über die KL verfasste. Spanische Missionare lieferten dann im 16. Jhdt. recht eindrucksvolle Beschreibungen der südamerikanischen Formen der KL. Die erste detaillierte klinische Fallbeschreibung einer Hautleishmaniose geht auf Alexander RUSSEL zurück, welcher in Indien im Jahre 1756 bei einem türkischen Patienten eine „Aleppo-Beule“ diagnostizierte. Er erwähnte auch, dass eine vergleichbare Erkrankung bei Hunden auftritt. David CUNNINGHAM, welcher 1885 in der Hautbiopsie eines indischen Patienten mit Orientbeule kleine auffällige Gebilde sah, vermutete bereits parasitische Organismen als Erreger der KL, allerdings beschrieb er diese als Vertreter der Mycetozoa (Schleimpilze). Ein Jahr später beschrieb der Wiener Arzt Gustav RIEHL parasitische Mikrokokken als Erreger der Aleppobeule bei einem Patienten, der sich in Ofra in Indien infiziert hatte. Er hielt fest, dass diese Erreger ausschließlich intrazellulär vorkommen und gab die Größe mit 0,9-1,1 µm bereits recht genau an. Auch der russische Militärarzt Peter BOROVSKY beschrieb Leishmanien-artige Gebilde in Proben von KL-Patienten, die Erstbeschreibung der Erreger der KL wird aber James WRIGHT (1903) zuerkannt. Gaspar VIANNIA erkannte schließlich 1911, dass sich die südamerikanischen Erreger der KL deutlich von den Alte Welt-Formen unterscheiden und etablierte eine neue Art, *Leishmania braziliensis*, welche später einem eigenen Subgenus und heute Genus zugeordnet wird und als *Viannia braziliensis* bekannt ist.

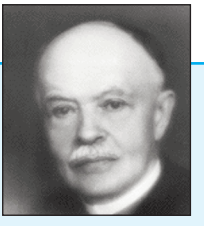
Die tatsächliche Entdeckung der Leishmanien erfolgte Anfang des 20. Jahrhunderts in Milz-Präparaten von an VL verstorbenen Patienten, zeitgleich, aber unabhängig voneinander, durch William Boog LEISHMAN und Charles DONOVAN (siehe Kasten), weshalb Ronald ROSS im November 1903 für diese Spezies den Namen *Leishmania donovani* einführte. Die VL war in Indien unter dem Namen „Kala-Azar“ (Hindi: kala = schwarz[1] und azar = Fieber) durchaus bekannt. Die erste Beschreibung mit der klassischen Symptomatik Fieber, Kachexie und Vergrößerung von Leber und Milz stammt aus dem Jahre 1824 aus Bengalen (heute: Bangladesh). Zwischen 1824-1827 trat im Bezirk Jessore eine richtige Epidemie auf, mit nachweislich 75.000 Todesfällen. Zunächst hielt man diese Epidemie für Malaria, und erst als die Patienten nicht auf das verabreichte Chinin ansprachen, wurde klar, dass es sich um eine andere Krankheit handeln musste. Die Epidemie breitete sich in weiterer Folge entlang der großen Flüsse Ganges und Brahmaputra über Indien aus, mit Morbiditätsraten von über 95 % und Letalitätsraten von immerhin 25 %. 1872 erreichte sie die Region Bihar, welche noch immer

[1] Schwarz steht in Indien für unrein und gefährlich.

### Sir William Boog LEISHMAN (1865-1926)

LEISHMAN wurde am 6. November 1865 in Glasgow (Schottland) geboren. Er besuchte die Westminster School in Glasgow und studierte anschließend an der Universität Glasgow Medizin. Nach dem Abschluss trat er in den Medizinischen Dienst der Armee ein. Er wurde in Indien eingesetzt und untersuchte dort Typhus und die später nach ihm benannte Leishmaniose. 1897 kehrte er nach Großbritannien zurück und wurde 1900 zum Assistenzprofessor für Pathologie an der „Army Medical School“ in Netley (Hampshire) ernannt. Ab 1903 war er Professor an der Army Medical School. LEISHMAN starb am 2. Juni 1926 in Glasgow.

LEISHMAN befasste sich intensiv mit den Infektionskranheiten des Menschen. Unter anderem entwickelte er einen Impfstoff gegen das Fleckfieber und die nach ihm benannte Leishman-Färbung zum Nachweis von Malariaerregern und anderen Parasiten im Blut. Im Frühjahr 1900 wurde ein irischer Soldat wegen Verdachts auf Ruhr aus dem Camp Dum-Dum in der Nähe von Kalkutta (Indien) nach England ins Victoria Hospital in Netley überstellt, wo er sieben Monate später verstarb. Der Patient hatte zuletzt an Fieberanfällen, Anämie, Muskel-Atrophie und Milzvergrößerung gelitten. LEISHMAN untersuchte eine Milzbiopsie des verstorbenen Patienten und fand winzige eiförmige intrazelluläre „Körperchen“. Er attestierte diesen Organismen eine gewisse Ähnlichkeit zu Trypanosomen, vermutete zunächst allerdings, dass die typische Form auf postmortale Veränderungen zurückzuführen sei. Erst 1903, nur einige Wochen vor DONOVAN, veröffentlichte er seine Beobachtungen und beschrieb diese Erkrankung als Dum-Dum-Fieber (LEISHMAN 1903).



### Charles Jules Henry NICOLLE (1866-1936)

Charles Jules Henry NICOLLE wurde am 21. September 1866 in Rouen geboren. Von seinem Vater, einem Arzt am lokalen Krankenhaus, erhielt er die erste biologische Ausbildung. Er studierte Medizin, zunächst in Rouen und später in Paris. 1893 promovierte er mit einer Arbeit über den „weichen Schanker“ (Ulcus molle). Nach seinem Studium kehrte er nach Rouen zurück, ging dann aber 1903 als Direktor des dortigen Pasteur-Instituts nach Tunis (Tunesien), wo er bis zu seinem Lebensende blieb. 1895 heiratete er Alice AVICE, zwei Kinder gingen aus dieser Ehe hervor. NICOLLE starb am 28. Februar 1936 in Tunis.

So wie LEISHMAN widmete auch NICOLLE sein Leben den Infektionskrankheiten. Er leistete einen wesentlichen Beitrag zur Herstellung eines Antiserums gegen Diphtherie und entdeckte 1909 die Übertragung des Fleckfieber-Erregers durch die Kleiderlaus. Darüber hinaus ist er natürlich durch die Erstbeschreibung von *Toxoplasma gondii* NICOLLE & MANCEAUX, 1908, weithin bekannt. Aber auch seine Arbeiten an Leishmanien waren bahnbrechend, es gelang ihm als erstem, *Leishmania donovani* und *Leishmania tropica* in künstlichen Nährmedien zu kultivieren.

NICOLLE ist der Autor zahlreicher wissenschaftlicher, aber auch philosphischer Bücher: „Le Destin des Maladies infectieuses“; „La Nature“, „Conception et morale biologiques“, „Responsabilités de la Médecine“ und „La Destinée humaine“, „Le Pâtissier de Bellone“, „Les deux Larrons“, and „Les Contes de Marmouse“, und ihm wurden 1909, 1912, und 1914 der „Prix Montyon“; 1927 der „Prix Osiris“ und 1928 die Goldmedaille der Stadt Tunis verliehen. 1928 wurde er in die Pariser Akademie der Wissenschaften aufgenommen und 1932 wurde ihm der Professoren-Titel verliehen. Für seine Arbeiten über das Fleckfieber erhielt er 1928 den Nobelpreis für Medizin.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

weltweit als eine der am stärksten betroffenen Regionen gilt.

1904 erkannte CATHOIRE, dass es sich bei der aus dem Mittelmeerraum bekannten „Infantil-Anämie" ebenfalls um VL handelte, und Max LÜHE postulierte schließlich in seinem Handbuch der Tropenkrankheiten (1906), dass KL und VL durch dieselben Erreger, nämlich Leishmanien, hervorgerufen würden. Leonard ROGERS war dann der erste, dem die Kultivierung der Leishmanien gelangt, und Charles NICOLLE erbrachte den Beweis, dass es sich um begeißelte Mikroorganismen handelte, indem er beide Stadien auf Blutagar züchtete. Außerdem wies er 1908 nach, dass verschiedene Säugetiere – so auch der Hund – als Reservoirtiere für Leishmanien fungieren können. 1912 isolierte Charles Morley WENYON aus sezierten Sandmücken Mikroorganismen, die den begeißelten Formen der Leishmanien ähnelten, jedoch konnten erst die zwei Brüder Edouard und Etienne SERGENT 1921 beweisen, dass diese Mikroorganismen auch tatsächlich infektiös sind, indem sie Sandmücken der Art *Phlebotomus papatasi* homogenisierten, das Gemisch auf Freiwillige überimpften, worauf diese an KL erkrankten. Henry Edward SHORTT schließlich gelang die Übertragung von Leishmanien auf den Hamster, indem er lebende Sandmücken als Überträger einsetzte. Bereits 1926 wurde von João MONTENEGRO auch der erste immunodiagnostische Test, der sogenannte Montenegro-Skin-Test, für die KL entwickelt.

Der wohl berühmteste Leishmaniose-Patient der Literatur ist Lord David LINDSAY, der treue Begleiter von Kara Ben NEMSI aus Karl MAYs Roman „Von Bagdad nach Stambul" (1892): „Er war nämlich vor einigen Tagen von einem Fieber befallen worden, welches ungefähr vierundzwanzig Stunden anhielt. (...) hatte sich bei ihm jenes schaudervolle Geschenk des Morgenlandes entwickelt, das der Lateiner Febris Aleppensis, der Italiener Mal d'Aleppo, der Franzose Bouton d´Haleb nennt. Diese Aleppobeule, welche nicht nur den Menschen, sondern auch gewisse Thiere heimsucht (...), wird stets von einem kurzen Fieber eingeleitet, nach welchem sich entweder im Gesicht, auf der Brust oder an den Armen und Beinen eine große Beule bildet, die unter Aussickern einer Feuchtigkeit fast ein ganzes Jahr anhält und beim Zurückgehen eine tiefe, nie wieder verschwindende Narbe hinterlässt."

## 3. Sandmücken – Die Überträger

Als Überträger der Leishmanien fungieren die so genannten Sandmücken (Phlebotominae, eine Subfamilie der Psychodidae = Schmetterlingsmücken) – und zwar *Phlebotomus* spp. in der Alten Welt und *Lutzomyia* spp. in der Neuen Welt. Korrekterweise muss man von phlebotominen Sandmücken sprechen, da in manchen Regionen auch andere Mücken – Gnitzen (Ceratopogonidae) oder Kriebelmücken (Simuliidae) – Sandmücken genannt werden.

Von den über 800 bekannten Sandmücken-Arten konnten bisher etwa 70 als Überträger von Leishmanien nachgewiesen werden (Tab. 1). Allerdings können in der Regel nur bestimmte Sandmücken-Arten bestimmte Leishmanien-Spezies (-Stämme) übertragen, wobei das Anheften der Leishmanien an das Darmepithel der Sandmücken der entscheidende Schritt ist. In ungeeigneten Sandmücken können sich die Leishmanien zwar durchaus im Darm vermehren, aber sie werden dann mit den Fäzes ausgeschieden[2]. Nur die Weibchen saugen Blut und zwar ausschließlich für die Ernährung der Eier, ansonsten ernähren sich Sandmücken von Pflanzensäften, können aber bei hoher Luftfeuchtigkeit auch bis zu 12 Tage hungern. Sie sind sehr temperaturempfindlich, ab etwa 10 °C werden sie träge, und bei Minusgraden ebenso wie bei Temperaturen über 40 °C sterben sie innerhalb weniger Stunden.

Neben Leishmanien können Sandmücken noch eine ganz Reihe anderer pathogenener Mikroorganismen übertragen, Bartonellen (*Bartonella bacilliformis*, den Erreger des Oroya-Fiebers und des Carrion-Fiebers, welche beide vor allem im Nordwesten von S-Amerika vorkommen), Flaviviren, Orbiviren, Phleboviren[3] und Vesikuloviren.

### 3.1. Verbreitung

Sandmücken kommen grundsätzlich in allen wärmeren Regionen der Welt mit Ausnahme von Neuseeland und den Pazifischen Inseln vor, über die Hälfte der beschriebenen Gattungen sind Bewohner der Neuen Welt. Als nördliche Verbreitungsgrenze gilt der 50 °N Breitengrad, südlich wurden sie bis zum 40 °S Breitengrad bestätigt. Der nördlichste Fund stammt aus S-W-Kanada, aber auch aus N-Frankreich und der Mongolei wurden Vorkommen bis fast zum 50 °N Breitengrad nachgewiesen.

---

[2] Für das Anheften ist nicht nur das Haupt-Oberflächenmolekül der Promastigoten, das Lipophosphoglykan (LPG), wichtig, sondern insbesondere auch, ob die Zellen der Sandmücke entsprechende Liganden aufweisen. Es konnte gezeigt werden, dass nach der Blutmahlzeit im Darm der weiblichen Sandmücken verstärkt Lektine produziert werden.

[3] Historisch interessant ist, dass bei der Aufklärung des durch Phleboviren, nämlich Naples-, Toscana- und Sicily-Viren, übertragenen Pappataci-Fiebers mehrere österreichische Militärärzte maßgeblich beteiligt waren. Der k. & k. Oberarzt Dr. Alois PICK war in einem Truppenspital in Trebinje stationiert, wo hunderte Soldaten an der sogenannten „Hundskrankheit" erkrankt waren. Zu nennen sind auch Dr. Siegmund TAUSSIG, der letztlich die Phlebotomen als Überträger identifizieren konnte, und Dr. Robert DOERR, der nach Übertragungsversuchen in Mostar und Wien ein „invisibles Virus" für die Erkrankung verantwortlich machte (FLAMM 2008).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

**Abb. 1**: Blutsaugendes Sandmückenweibchen, *Phlebotomus papatasi* (Foto: M. Maroli, aus: Aspöck & Walochnik 2009, mit freundlicher Genehmigung von Bayer Environmental Science, Lyon).

Die tiefsten Nachweise stammen von den Ufern des Toten Meeres (ca. 400 m unterhalb des Meeresspiegels), und die Art *P. rupester* kommt in Afghanistan bis zu einer Höhe von 3.300 Metern vor.

Die Ausbreitung der Sandmücken erfolgt v.a. durch Verschleppung und Verdriftung mit dem Wind, da die Sandmücken ausgesprochen schlechte Flieger sind. Sie fliegen stets in Bodennähe und legen auch bei Windstille nur etwa 100-200 m zurück – bei einer Luftbewegung von über 3-4 m/sek (das entspricht ca. 11-14 km/h, also relativ schwachem Wind) können Sandmücken überhaupt nicht fliegen. Sie selbst schaffen kaum mehr als 1 m/sek und bewegen sich in der Regel nicht weiter als 1 km von ihrer Brutstätte weg, *P. ariasi* wurde immerhin mitunter mehr als 2 km entfernt nachgewiesen (Killick-Kendrick et al. 1986).

Mit Ausnahme der Tropenwald-Arten sind alle Sandmücken dämmerungs- bzw. nachtaktiv. Tagsüber halten sie sich mit Vorliebe an kühlen, dunklen und feuchten Orten, wie etwa auch in menschlichen Behausungen, Ställen, Kellern, Höhlen, Mauerrissen oder im Boden, in dichter Vegetation, in Baumlöchern, in Vogelnestern, Nagetierbauten und Termitenbauten auf. Man unterscheidet – je nach Entwicklungssubstrat – endophile und exophile Arten. Die Larven leben in feuchtem, fauligem pflanzlichen Material, endophile Arten vorzugsweise in Küchenabfällen, exophile Arten beispielsweise in Erdhöhlen verschiedener Nagetiere. In den Tropen sind die Sandmücken oft das ganze Jahr über aktiv, im Mittelmeerraum treten Sandmücken gehäuft im Juni und dann wieder Anfang September gehäuft auf.

**Tab. 1**: Systematische Zuordnung der Sandmücken; Alte Welt-Arten in Gelb, Neue Welt-Arten in Grün; Arten, die in Europa vorkommen, in Fett (nur einige der insgesamt etwa 800 beschriebenen Sandmücken-Arten und nur fünf der neun beschriebenen Untergattungen von *Phlebotomus* sind angeführt).

| |
|---|
| Eukaryota |
| Opisthokonta |
| Ecdysozoa |
| Articulata |
| Antennata |
| **Insecta** |
| Ordnung Diptera |
| Unterordnung *Nematocera* |
| Psychodomorpha |
| Familie Psychodidae |
| Unterfamilie Phlebotominae |
| **Alte Welt** |
| Gattung *Phlebotomus* Rondani & Berte, 1840 |
| Untergattung *Larroussius* Nitzulescu, 1931 |
| ***P. neglectus* Tonnoir, 1921** |
| ***P. longicuspis* Nitzlescu, 1930** |
| ***P. perniciosus* Newstead, 1911** |
| ***P. tobbi* Adler, Theodor & Lourie, 1930** |
| ***P. perfiliewi* Parrot, 1930** |
| ***P. ariasi* Tonnoir, 1921** |
| *P. major* Annadale, 1910 |
| *P. longipes* Parrot & Martin, 1939 |
| *P. pedifer* Lewis, Mutinga & Ashford, 1972 |
| Untergattung *Adlerius* Nitzulescu, 1931 |
| ***P. simici* Nitzulescu, 1931** |
| Untergattung *Transphlebotomus* Artemiev & Neronov, 1984 |
| ***P. mascittii* Grassi, 1908** |
| Untergattung *Phlebotomus* Rondani & Berte, 1840 |
| ***P. papatasi* (Scopoli, 1786)** |
| Untergattung *Paraphlebotomus* Theodor, 1948 |
| ***P. sergenti* Parrot, 1917** |
| ***P. chabaudi* Croset, Abonnenc & Rioux, 1970** |
| Gattung *Australophlebotomus* Theodor, 1948 |
| Gattung *Idiophlebotomus* Quate & Fairchild, 1961 |
| Gattung *Spelaeophlebotomus* Theodor, 1948 |
| Gattung *Spelaeomyia* Theodor, 1948 |
| Gattung *Sergentomyia* França & Parrot, 1920 |
| ***S. azizi* (Adler, 1946)** |
| ***S. fallax* (Parrot, 1921)** |
| ***S. minuta* (Rondani, 1843)** |
| Gattung *Chinius* Leng, 1987 |
| **Neue Welt** |
| Gattung *Lutzomyia* França, 1924 |
| Untergattung *Lutzomyia* França, 1924 |
| *L. cruzi* (Mangabeira, 1938) |
| *L. longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) |
| Untergattung *Aragaoi* Costa Lima, 1932 |
| *L. aragaoi* (Costa Lima, 1932) |
| Untergattung *Psychodopygus* Mangabeira, 1938 |
| *L. amazonensis* (Root, 1934) |
| Untergattung *Nyssomyia* Barretto, 1962 |
| *L. intermedia* (Lutz & Neiva, 1912) |
| *L. flaviscutellata* Mangabeira, 1942 |
| Untergattung *Helcocyrtomyia* Barretto, 1962 |
| *L. vexator* (Coquillett, 1907) |
| Gattung *Brumptomyia* França & Parrot, 1921 |
| Gattung *Warileya* Hertig, 1948 |

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

## 3.2. Systematik und Evolution

Die Sandmücken (Phlebotominae) stellen eine Unterfamilie der Psychodidae (Schmetterlingsmücken) dar, gehören also zu den Dipteren (Zweiflüglern) (Tab. 1).

Nach einem Vorschlag von ARTEMIEV (1991) werden die Phlebotominae in 2 Tribus (Idiophlebotomini und Phlebotomini), 7 Subtribus (Idiophlebotomina, Hertiigina, Phlebotomina, Australophlebotomina, Brumptomyiina, Spelaeomyiina und Sergentomyiina) und insgesamt 24 Gattungen unterteilt, von denen aber nur zwei, *Phlebotomus* und *Lutzomyia* als Überträger von Leishmanien eine Rolle spielen. Die Gattung *Phlebotomus* wird in 12 Untergattungen und die Gattung *Lutzomyia* in 25 Untergattungen gegliedert. Die wichtigsten Überträger von Leishmanien in Europa gehören in die Untergattungen *Phlebotomus* s.str. und *Larroussius*. Wichtige Überträger sind beispielsweise für *L. donovani P. papatasi* und für *L. tropica P. sergenti*. In der Neuen Welt stellt *Lutzomyia longipalpis* s.l. den wichtigsten Vektor dar. Während aber *L. mexicana* fast ausschließlich von Arten der *Lutzomyia flaviscutellata*-Gruppe übertragen wird, wird *V. braziliensis* von Arten der Untergattung *Psychodopygus* übertragen.

Für systematische Zwecke werden neben eidonomischen Merkmalen (z. B. Größe, Flügelfärbung und -geäder und Pigmentierung von Körper, Mundwerkzeugen und Beinen) in beiden Geschlechtern vor allem genitalmorphologische Merkmale herangezogen. Umfassende Untersuchungen an den Sandmücken der Alten Welt haben gezeigt, dass *Phlebotomus* tatsächlich ein Monophylum darstellt, während die Monophylie der Gattung *Sergentomyia* nach wie vor umstritten ist (ARANSAY et al. 2000, ILANGO 2004). In jüngerer Zeit werden zunehmend molekularbiologische Methoden für phylogenetische Analysen eingesetzt. Hier kommen u. a. das mitochondriale Zytochrom B-Gen und das Gen für den Elongationsfaktor-$\alpha$ zum Einsatz.

Man geht davon aus, dass die Arten des in Europa am weitesten verbreiteten Spezies-Komplex *Phlebotomus* (*Larroussius*) *perniciosus* im Pliozän in einer raschen Abfolge von Speziationsereignissen entstanden sind, somit vor der Entstehung der Unterarten des *L. donovani*-Komplexes, was also gegen eine Kospeziation spricht.

### Phlebotomen in Mitteleuropa

In Europa sind insgesamt 23 Sandmücken-Arten nachgewiesen worden und zwar Vertreter der Gattungen *Phlebotomus* und *Sergentomyia*: *Phlebotomus* (*Adlerius*) *balcanicus*, *P.* (*A.*) *simici; P.* (*Anaphlebotomus*) *fortunatarum; P.* (*Larroussius*) *ariasi*, *P.* (*L.*) *galilaeus*, *P.* (*L.*) *langeroni*, *P.* (*L.*) *longicuspis*, *P.* (*L.*) *neglectus*, *P.* (*L.*) *perfiliewi*, *P.* (*L.*) *perniciosus*, *P.* (*L.*) *tobbi; P.* (*Paraphlebotomus*) *alexandri*, *P.* (*P.*) *chabaudi*, *P.* (*P.*) *jacusieli*, *P.* (*P.*) *segenti*, *P.* (*P.*) *similis; P.* (*Phlebotomus*) *papatasi; P.* (*Transphlebotomus*) *economidesi*, *P.* (*T.*) *mascittii; Sergentomyia* (*Sergentomyia*) *azizi*, *S.* (*S.*) *dentata*, *S.* (*S.*) *fallax* und *S.* (*S.*) *minuta*.
Der Schwerpunkt der Verbreitung liegt im Mittelmeerraum, doch bestehen beispielsweise auch disjunkte Vorkommen in Süddeutschland, NO-Frankreich und Belgien. So konnte gezeigt werden, dass auch in Deutschland Sandmücken der Gattung *Phlebotomus*, und zwar *Phlebotomus mascitii* und *P. perniciosus*, natürlich vorkommen (NAUCKE & PESSON 2000, NAUCKE 2002), sodass zumindest theoretisch auch hier eine Leishmanien-Übertragung möglich ist. Hierfür ist auch von Bedeutung, dass über (zum Teil illegale) Hundetransporte aus verschiedenen Mittelmeerländern unabsichtlich ein erhebliches Erregerreservoir in Mitteleuropa geschaffen wird. Der Hund ist das wichtigste Reservoirtier für *L. donovani/infantum* – in vielen Mittelmeergebieten sind bis zu 50 % der streunenden Hunde seropositiv und stellen somit eine potentielle Infektionsquelle dar. Und tatsächlich sind mittlerweile autochtone Fälle von Leishmaniosen aus Deutschland bekannt, und zwar sowohl beim Menschen als auch bei Pferden (KOEHLER et al. 2002). Im Jahr 2001 wurde ein Fall einer neonatal erworbenen VL bei einem 15 Monate altem Kind ohne Auslandsaufenthalt in Deutschland bekannt (BOGDAN et al. 2001). Die Mutter war ohne klinische Zeichen und seronegativ, und auch das Knochenmark-Aspirat war negativ, d.h. das Kind muss tatsächlich in Deutschland infiziert worden sein. Auch in Österreich wurden drei Fälle beschrieben, bei denen zumindest nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Infektion in Österreich stattgefunden hat: einer 1965 in Niederösterreich, einer 1989 in Wien und einer 1999 in Kärnten (BEYREDER 1962, DORNBUSCH et al. 1999, KOLLARITSCH et al. 1989). Bei dem Kärntner Fall handelte es sich um ein 10 Monate altes Mädchen, welches jedoch ein halbes Jahr zuvor an der italienischen Riviera gewesen war, sodass eine Infektion im Ausland nicht ausgeschlossen werden kann. In einer klimatologischen Untersuchung bisher bekannter Fundorte in Österreichs Nachbarländern und potentieller Habitate in Österreich konnte gezeigt werden, dass bereits bei einer Erhöhung der Winter-(Januar-Durchschnitts-)Temperatur im Westen und einer Erhöhung der Sommertemperatur im Osten und Südosten Österreichs um jeweils etwa 1°C (im Vergleich zur Periode 1971-2000) zu geeigneten Bedingungen für die Etablierung von *P. mascittii* bzw. *P. neglectus* führen würde (ASPÖCK et al. 2008). Und tatsächlich wurden Im Jahr 2009 in Kärnten, und damit erstmals in Österreich, Sandmücken nachgewiesen (NAUCKE, persönliche Mitteilung), wodurch eine autochthone Übertragung in Österreich zumindest als theoretisch möglich angesehen werden muss (ASPÖCK & WALOCHNIK 2009, 2010).

## 3.3. Morphologie

Sandmücken sind sehr klein (2-4 mm), von behaartem Habitus (Abb. 1) und ausgesprochen schlechte Flieger. Der Name hat nichts mit einer Lebensweise im Sand zu tun, sondern nimmt Bezug auf die häufig gelbbraune Färbung der Mücken. Allerdings reicht das tatsächliche Farbspektrum von nahezu weiß bis fast schwarz. Die Flügel werden in Ruhehaltung V-förmig über dem Körper getragen und sind im Verhältnis zum Körper groß. Auffallend sind auch ihre großen, dunklen Augen und ihre langen Beine mit kräftigen Hüften, mit denen sie ganz gut „springen“ können. Die Männchen tragen an ihrem Hinterende einen mächtigen Klammerapparat, mit dem sie sich während der Paarung am Weibchen festhalten. Der Name „*Phlebotomus*“ bezieht sich auf ihre Art des Blutsaugens. Sandmücken haben kräftige, sehr breite, aber relativ kurze (0,15-0,75 mm) Mundwerkzeuge, mit denen sie die Haut aufritzen und dann den entstandenen „Pool“ aus Blut und Lymphe aufsaugen (griech.: phlebos = Ader, Blutgefäß; tomein = schneiden). Die Taster sind fünfgliedrig und länger als der Saugrüssel, die Fühler sind 16gliedrig und ausgesprochen lang.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Die Larven sind behaart und wurmförmig mit einer Kopfkapsel. Am letzten Segment tragen sie keulenförmige, schräg aufgerichtete Borsten. Die erste Beschreibung einer Sandmücken-Larve geht auf Giovanni Battista GRASSI zurück, der 1907 in einem Keller in Rom eine Sandmückenlarve entdeckte und diese als neue Art, *Phlebotomus mascittii* GRASSI, 1908, beschrieb. Die Puppen haben eine schmutzigweiße Färbung und sind über die letzte Larvenhaut an der Unterlage befestigt. Ihr Kopf und auch die Flügel stehen deutlich vom Körper ab. Die Eier der Sandmücken sind hellbraun, etwa 300 x 150 µm groß, länglich und gefurcht und weisen eine netzartige Zeichnung auf.

## 3.4. Lebenszyklus

Nur die weiblichen Sandmücken saugen Blut, sie werden von $CO_2$ (z. B. menschlichem Atem) angelockt und zeigen dann ein ganz typisches Stechverhalten – sie hüpfen, bevor sie tatsächlich zum Stich ansetzen, eine Zeitlang auf dem Wirt herum. Da sie sehr klein sind und langsam fliegen, hört man sie in der Regel nicht (zum Unterschied von anderen blutsaugenden Dipteren, z. B. Stechmücken)[4]. Der Stich einer Sandmücke ist aber trotz ihrer geringen Größe ausgesprochen schmerzhaft und führt – auch wenn er nicht mit einer Inokulation von Leishmanien verbunden ist – zu einer starken Rötung und oft wochenlang anhaltenden Schwellung. Einige Sandmücken-Arten, wie beispielsweise der auch im Mittelmeerraum weit verbreitete *P. papatasi*, stechen meist mehrmals und können einen roten fleckigen Hautausschlag hervorrufen. Allerdings sind die Sandmücken-Weibchen im Gegensatz zu den Stechmücken-Weibchen nicht unbedingt auf eine Blutmahlzeit angewiesen, um Eier legen zu können; ohne Blutmahlzeit dauert der gonotrophische Zyklus aber erheblich länger. Pro Zyklus legt ein Sandmücken-Weibchen einige Dutzend (<100) Eier. Manche Sandmücken-Weibchen nehmen mehr als eine (bis zu 6) Blutmahlzeit an verschiedenen Tagen auf, während andere nur einmal pro Ei-Packet Blut saugen. Eine Blutmahlzeit dauert wenige Minuten, und nach der Blutmahlzeit dauert es noch 4-8 Tage bis zur Eiablage. Die Weibchen suchen geeignete Brutplätze nach deren physikalischen und chemischen Gegebenheiten aus und werden insbesondere von den Pheromonen konspezifischer Eier zur Eiablage stimuliert.

Die Entwicklung verläuft über 4 Larvenstadien und eine Puppe. Während die Diapause in wärmeren Gegenden im Ei-Stadium stattfindet, überwintern manche paläarktische Arten im 4. Larvenstadium. Etwa 7-10 Tage nach der Eiablage schlüpfen die Larven. Sie sind durchwegs terrestrisch, brauchen ein feuchtes Substrat und ernähren sich hauptsächlich von verrottetem Pflanzenmaterial. Die Larvalentwicklung braucht bis zur Verpuppung zumindest 3 Wochen, wobei die Entwicklungsgeschwindigkeit von der Temperatur abhängt. Für eine rasche Entwicklung sind Temperaturen über 20 °C nötig. Die Puppenruhe dauert etwa 10 Tage.

Die Paarung findet entweder vor dem Blutsaugen, nach dem Blutsaugen oder sogar währenddessen statt. Bei zumindest zwei Spezies (*P. argentipes* und *L. longipalpis*) ist beschrieben, dass das Männchen zunächst einen Wirt ausfindig macht und dort ein Territorium verteidigt, um auf heran fliegende Weibchen zu warten. Diese werden dann hofiert und während des Blutsaugens begattet. Das *P. duboscqi*-Weibchen ist offenbar nur zur Paarung bereit, wenn es bereits für längere Zeit ein Männchen auf ihrem Rücken herumgetragen hat. Bei der Gattung *Lutzomyia* spielen Pheromone für die Paarfindung eine große Rolle, während *Phlebotomus*-Arten offenbar nicht über die charakteristischen Pheromonproduzierenden Drüsen am Hinterleib verfügen.

# 4. Leishmanien – Die Erreger

## 4.1. Verbreitung

Leishmanien (*Leishmania* und *Viannia*) sind weltweit, allerdings vor allem in tropischen und subtropischen Gebieten verbreitet und können bei zahlreichen Säugetieren aber auch bei Reptilien parasitieren. Die Reptilien-Leishmanien werden als eigene Gattung, *Sauroleishmania*, angesehen. Alle Vertreter der Gattung *Viannia* kommen ausschließlich in der Neotropis vor, während es unter den *Leishmania*-Arten solche gibt, die ausschließlich in der Alten bzw. Neuen Welt vorkommen, und solche, die sowohl in der Alten als auch in der Neuen Welt vorkommen (Tab. 2).

Die frühere Einteilung der Leishmanien in Spezies mit unterschiedlicher geographischer Verbreitung (*L. mexicana*, *L. panamensis*, *L. braziliensis* etc.) ist heute weitgehend obsolet. Vertreter des *L. mexicana-* und *V. braziliensis*-Komplexes kommen in Mittel- und Südamerika überlappend vor und *L. chagasi*, der amerikanische Erreger der Viszeralen Leishmaniose, wird heute als Synonym von *L. infantum* angesehen (vermutlich handelt es sich dabei um eine postkolumbianische Einschleppung). Hingegen wurde *L. archibaldi* – zunächst für alle Stämme aus dem Sudan etabliert, aber später als ein Synonym von *L. donovani* angesehen – in den 1960er Jah-

[4] Darauf nimmt der Artname *Phlebotomus papatasi* Bezug, abgeleitet von der italienischen Bezeichnung „Pappataci" für maßlose Genussmenschen (stille Esser, von pappare = verschlingen und tacere = schweigen). *P. papatasi* ist übrigens die erste beschriebene Sandmückenart. Sie wurde 1786 unter dem Namen *Bibio papatasi* von Giovanni Antonio SCOPOLI, dem Autor der berühmten „Entomologia Carniolica", beschrieben. SCOPOLI war damals Professor für Chemie und Botanik an der Universität Pavia.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

**Tab. 2**: Systematische Position der beschriebenen Leishmanien-Arten; Alte Welt-Arten in Braun, Neue Welt-Arten in Beige (die Validität zahlreicher Arten ist allerdings umstritten und die phylogenetische Position von *L. colombiensis*, *L. equatorensis* und *L. herreri* derzeit unklar).

| |
|---|
| **EUKARYOTA** |
| **Excavata** |
| **Euglenozoa** |
| **Familie Trypanosomatidae** |
| **Gattung *Leishmania* Ross, 1903** |
| *L. donovani* (Laveran & Mesnil, 1903) |
| *L. infantum* Nicolle, 1908 (syn. *L. chagasi* Cunha & Chagas, 1937) |
| *L. archibaldi* Castellani & Chalmers, 1919 |
| *L. tropica* (Wright, 1903) |
| *L. major* Yakimoff & Schokhor, 1914 |
| *L. aethiopica* Bray, Ashford & Bray, 1973 |
| *L. arabica* Peters, Elbihari & Evans, 1986 |
| *L. killicki* Rioux, Lanotte & Pratlong, 1986 |
| *L. turanica* Strelkova, Peters & Evans, 1990 |
| *L. mexicana* Biagi, 1953 (syn. *L. pifanoi* Medina & Romero, 1959) |
| *L. amazonensis* Lainson & Shaw, 1972 (syn *L. garnhami* Scorza et al., 1979) |
| *L. aristidesi* Lainson & Shaw, 1979 |
| *L. enriettii* Muniz & Medina, 1948 |
| *L. hertigi* Herrer, 1971 |
| *L. deanei* Lainson & Shaw, 1977 |
| *L. colombiensis* Kreutzer et al., 1991 |
| *L. equatorensis* Grimaldi et al., 1992 |
| *L. herreri* Zeledón, Ponce & Murillo, 1979 |
| **Gattung *Viannia* Lainson & Shaw, 1987** |
| *V. braziliensis* Vianna, 1911 |
| *V. peruviana* Velez, 1913 |
| *V. guyanensis* Floch, 1954 |
| *V. panamensis* Lainson & Shaw, 1972 |
| *V. shawi* Lianson et al., 1989 |
| *V. naiffi* Lainson & Shaw, 1989 |
| *V. lainsoni* Silveira et al., 1987 |
| **Gattung *Endotrypanum* Mesnil & Brimont, 1908** |
| *E. schaudinni* Mesnil & Brimont, 1908 |
| *E. monterogeii* Shaw, 1969. |

ren zu einer Subspezies und schließlich sogar zu einer Spezies erhoben und umfasst heute alle ostafrikanischen Leishmanien. Ebenfalls als problematisch hat sich die Zuordnung bestimmter *Leishmania*-Arten zu einer definierten Symptomatik erwiesen. Beispielsweise wurden früher im Mittelmeerraum alle VL-Fälle *L. infantum* zugeschrieben, während man annahm, dass die dort auch immer wieder auftretenden Fälle von KL *L. tropica* zuzuschreiben sind – molekularbiologische Untersuchungen haben allerdings ergeben, dass es sich auch bei den KL-Fällen meist um *L. infantum* handelt[5].

[5] Ob es nach einer *L. infantum*-Infektion zu einer KL oder zu einer VL kommt, hängt einerseits vom Stamm, andrerseits aber auch vom Immunsstatus des Wirts – und auch vom Vektor ab.

## 4.2. Systematik und Evolution

Bei den Leishmanien handelt es sich um eukaryotische Einzeller, sie gehören als Schwestergruppe der Trypanosomen zur Familie der Trypanosomatidae innerhalb der Ordnung Kinetoplastida. Die Kinetoplastida werden nach neueren Klassifizierungsschemata in die Gruppe der Euglenozoa gestellt, und diese wiederum sind eine Untergruppe der Excavata.

Die Gattungen *Leishmania* und *Viannia* umfassen insgesamt derzeit etwa 30 „Arten“, von denen 20 pathogen für Säugetiere und die meisten auch von potentieller humanmedizinischer Relevanz sind (Tab. 2). In den vergangenen Jahren haben allerdings molekularbiologische Untersuchungen gezeigt, dass es sich bei einigen Arten um Synonyma handelt. Der Status der Leishmanien-“Arten“ ist nicht zuletzt deshalb umstritten, weil die Vermehrung der Leishmanien in der Regel eine klonale ist, und deshalb der biologische Artbegriff hier nicht direkt anwendbar ist.

Die für den Menschen pathogenen Leishmanien werden grob in den *L. donovani*-Komplex (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. archibaldi*), in *L. tropica*, *L. major* und *L. aethiopica*, in den *L. mexicana*-Komplex (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. aristidesi*) und in die Leishmanien des *V. braziliensis*-Komplexes (*L. braziliensis*, *L. peruviana*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*) unterteilt. Während sich die Vertreter der Gattung *Leishmania* im Mittel- und Vorderdarm der Sandmücken entwickeln, durchlaufen die Viannien eine zusätzliche Entwicklungsphase im Enddarm der Sandmücken.

Eine umfassende molekularbiologische Studie über die Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb des *L. donovani*-Komplexes konnte sechs unterschiedliche Genotypen identifizieren (Kuhls et al. 2007): 1) *L. infantum/L. chagasi* (MON-1, 2) *L. infantum/L.chagasi* (non-MON-1, 3) *L. donovani* (MON-18), *L. archibaldi* (MON-82), *L. infantum* (MON-30,81); 4) *L. donovani* (MON-31,274), *L. archibaldi* (MON-82,257,258), *L. infantum* (MON-267); 5) *L. donovani* (MON-2; 6) *L. donovani* (MON-36,37,38).Während die ersten beiden Typen im Mittelmeerraum und in Süd-Amerika vorkommen, sind Typ 3 und Typ 4 in Afrika verbreitet, Typ 5 ausschließlich in Indien und Typ 6 in Kenia und Indien. Der *L. donovani*-Komplex zerfällt also in zwei große Gruppen, in *L. donovani* sensu stricto und in *L. infantum*.

Der nächste Verwandte der Leishmanien ist *Endotrypanum*, ein ausschließlich in der Neotropis vorkommender, intraerythrozytärer Parasit von Faultieren. Die Gattung *Endotrypanum* besteht derzeit nur aus zwei Arten, *E. schaudinni* und *E. monterogeii*, allerdings ist die Validität der Gattung umstritten. Die charakteristischen intraerythrozytären Formen konnten bisher nur aus fri-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

schem Blut von eingefangenen wilden Faultieren isoliert werden, aber traten niemals nach einer experimentellen Infektion auf. Außerdem hat sich gezeigt, dass einige Vertreter der Gattung *Leishmania* enger mit *Endotrypanum* als mit den anderen Leishmanien verwandt sind. Hierzu gehört die Art *L. herreri*, welche ebenfalls in Faultieren vorkommt, *L. equatorensis*, welche in verschiedenen baumlebenden Säugetieren parasitiert, und *L. colombiensis*, die in zahlreichen verschiedenen Säugetieren einschließlich des Menschen vorkommen kann.

Zum Ursprung der Leishmanien gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Hypothesen. Während zahlreiche Autoren davon ausgehen, dass die Leishmanien in der Paläarktis entstanden sind und erst im Pliozän, also vor etwa 3 Millionen Jahren, über die damals bestehende Panama-Landbrücke nach S-Amerika vorgedrungen sind, gehen – vor allem jüngere Studien – von einer primären Entstehung der Leishmanien in der Neotropis aus.

MOMEN & CUPOLILLO (2000) postulieren einen Ursprung der Gattungen *Leishmania* und *Sauroleishmania* in Ostafrika und insgesamt 4 separate Einschleppungen der Leishmanien in die Neue Welt: einmal im Mesozoikum vor der Trennung von Gondwana, aus diesem Stamm ist dann *Viannia* hervorgegangen, einmal im frühen Känozoikum mit der Einwanderung von Nagetieren (eventuell über sogenannte schwimmende Inseln, da damals der Abstand zwischen Afrika und S-Amerika noch wesentlich kleiner war), einmal im Eozän mit der Einschleppung von *L. major* über die Beringstrasse, aus der dann *L. mexicana* hervorgegangen ist und in historischen Zeiten die Einschleppung von *L. infantum* (die überflüssigerweise als *L. chagasi* beschrieben wurde).

LUKES et al. (2007) hingegen gehen von einer Entstehung der Leishmanien in Südamerika vor etwa 36-46 Millionen Jahren, also im Paläozän oder Eozän aus. Die Vorfahren der heutigen Alte Welt-Formen wären dann über die Bering-Landbrücke nach Asien gelangt, wo es im Miozän, vor 14-24 Millionen Jahren, zu einer großen Auffächerung gekommen ist, aus der letztlich alle Alte Welt-Formen hervorgegangen sind. Etwa vor 1 Million Jahre trennten sich *L. donovani* und *L. infantum*, und vor 500 Jahren gelangten dann einige Populationen von *L. infantum* wieder nach Amerika. Diese Theorie wird vor allem auch durch die wesentlich größere genetische Vielfalt der Neue Welt-Arten unterstützt.

Jedenfalls stellen die Leishmanien innerhalb der Trypanosomatidae relativ junge Vertebraten-Parasiten dar, man nimmt an, dass sie sich erst spät aus reinen Insekten-Parasiten entwickelt haben. Interessanterweise wurde vor einigen Jahren in Costa Rica ein eng mit Leishmanien verwandter monoxenischer Parasit bei Insekten entdeckt (YURCHENKO et al. 2006).

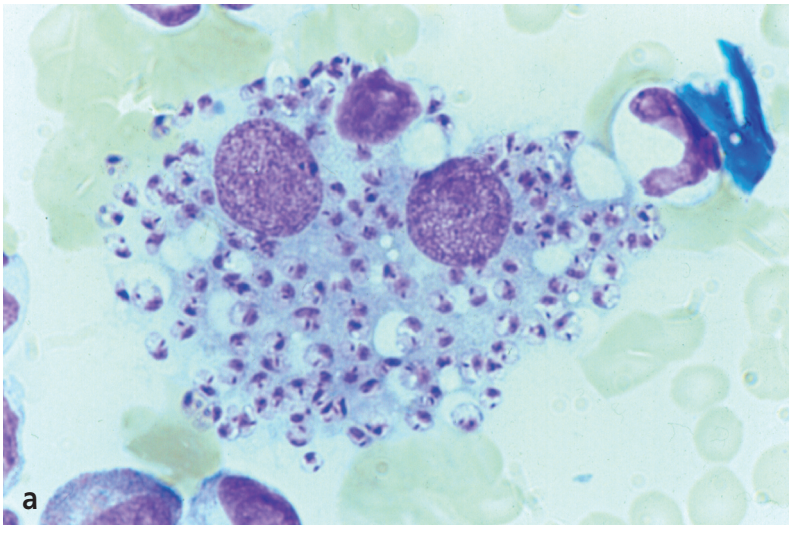


**Abb. 2**: *Leishmania infantum*.
**a**: Amastigote im Knochenmarkspunktat eines Hundes. © Dr. T.J. NAUCKE.
**b**: Promastigote Leishmanien aus der Kultur (Original).

## 4.3. Morphologie

Leishmanien kommen in zwei verschiedenen Stadien vor, als extrazellulär lebende Promastigote und als intrazellulär lebende Amastigote (Abb. 2). Die Promastigoten haben einen 5-15 µm langen Zellkörper und eine etwa 10 µm lange so genannte Schlepp-Geißel, welche am Vorder-Ende der Zelle aus einer Geißeltasche entspringt. Die amastigoten Leishmanien zählen mit einer Größe von nur 3-5 µm zu den kleinsten derzeit bekannten Eukaryoten. Ihre ausgesprochen kurze Geißel ragt nicht über den Zellkörper hinaus sondern liegt versenkt in der Geißeltasche (WALOCHNIK & ASPÖCK 2010a). Die Kinetoplastida insgesamt zeichnen sich durch ein nur in dieser Gruppe vorkommendes Zellorganell, den Kinetoplasten, aus. Beim Kinetoplasten handelt es sich um kondensierte extranukleäre DNA, welche sich innerhalb eines definierten Kompartiments des Mitochondriums befindet.

## 4.4. Zellbiologie und Genetik

Leishmanien haben eine mit Glykoproteinen bedeckte Zelloberfläche, die sogenannte Glykokalyx, wobei sich Promastigote und Amastigote in der Zusammensetzung ihrer Glykokalyx unterscheiden. Bei den infektiösen metazyklischen Promastigoten ist Lipophos-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

phoglykan (LPG) das wichtigste Oberflächenmolekül. Zwischen den Glykoproteinen sitzen über die Zelloberfläche verteilt Membranproteine, welche bei der Phagozytose, aber auch bei Interaktionen mit der Wirtszelle eine wichtige Rolle spielen. Leishmanien gelangen in ihre Wirtszellen, indem sie diese mithilfe ihres Glykoproteins 63 (gp63)[6] zur Phagozytose stimulieren. Später verhindern sie die Verschmelzung der parasitophoren Vakuole mit den Lysosomen. Hierbei und auch bei der Hemmung der Produktion von aggressiven Sauerstoffradikalen und Stickoxid ist das LPG maßgeblich beteiligt (siehe hierzu auch 5.4). Als Virulenzfaktoren fungieren vor allem mehrere Cystein-Proteasen.

In der Zelle ist, neben dem Zellkern, der Kinetoplast das auffälligste Zellorganell. Die Kinetoplasten-DNA (kDNA) ist die komplexeste bis heute bekannte mitochondriale DNA, sie setzt sich aus einem Netzwerk miteinander verknüpfter zirkulärer sogenannter Maxicircles und Minicircles zusammen. Maxicircles umfassen je nach Spezies 20-40 kb DNA und liegen in einigen Dutzend Kopien pro Netzwerk vor; Minicircles weisen 0,5-10 kb DNA auf und sind in einigen tausend Kopien vorhanden. Insgesamt kann die kDNA bis zu 30 % der Gesamtzell-DNA ausmachen. Das Genom der Leishmanien hat eine Größe von etwa 33,6 Mbp und ist auf 36 (bzw. 35 bei Vertretern des *V. braziliensis-* und 34 bei Vertretern des *L. mexicana*-Komplexes) Chromosomen aufgeteilt (SMITH et al. 2007). Es ist bisher nicht geklärt, ob auch bei Leishmanien, so wie bei einigen der relativ nahe verwandten Trypanosomen, tatsächlich sexuelle Vorgänge vorkommen. Allerdings belegen jüngere Studien, dass es bei Leihsmanien immer wieder zu genetischer Rekombination kommt, auch wenn die Vermehrung im Wesentlichen eine klonale ist (LUKES et al. 2007). Auch kann man in Zellkulturen beobachten, dass sich prozyklische Promastigote mithilfe ihrer Geißeln oft zu Paaren oder Rosetten von 4-6 Individuen zusammenlagern, und man geht heute davon aus, dass auf diesem Weg möglicherweise ein Gen-Austausch stattfindet. Wenn man die drei derzeit fertig sequenzierten Leishmanien-Genome (*L. infantum*, *L. major* und *V. braziliensis*) vergleicht, so zeigt sich eine große Übereinstimmung in der Genom-Organisation, jedoch unterscheidet sich *V. braziliensis* von den beiden *Leishmania*-Arten durch aktive Retrotransposons und eine putative RNA-Interferenz-Maschinerie, was vermutlich für die bekannte wesentlich größere Diversität innerhalb der Gattung *Viannia* verantwortlich ist (SMITH et al. 2007).

## 4.5. Lebenszyklus

Die Infektion des Menschen erfolgt beim Stich einer mit Leishmanien infizierten Sandmücke, allerdings ist auch eine pränatale und eine parenterale Übertragung (Bluttransfusionen, Organ-Transplantate, Nadel-Tausch bei IV-Drogenmissbrauch, Sexual-Kontakte) möglich, und sogar Infektionen über Exkremente von Hunden sind beschrieben. Die Übertragung durch andere blutsaugende Arthropoden als Sandmücken scheint hingegen nicht möglich zu sein.

Der Lebenszyklus der Leishmanien ist in Abbildung 3 dargestellt. Mit jedem Stich gelangen zwischen 1-1.000 Leishmanien in den neuen Wirt. Die Promastigoten vermehren sich massiv im Vorderdarm der Sandmücken und verstopfen diesen (hierbei ist auch das von den Leishmanien ausgeschiedene „Promastigote Secretory Gel“ von wesentlicher Bedeutung); erst nach wiederholten Versuchen der Blutaufnahme, was letztlich auch die Verbreitung der Leishmanien fördert, kommt es schließlich zu einer Regurgitation des Kropfinhaltes – die Leishmanien werden also gleichsam von der Sandmücke erbrochen. Obwohl also Leishmanien nicht mit dem Speichel übertragen werden, ist das Injizieren von Speichel von großer Bedeutung für eine erfolgreiche Infektion. Denn der beim Blutsaugen abgegebene Speichel lockt Immunzellen[7] an, und diese werden dann von den promastigoten Leishmanien infiziert. Die Zusammensetzung des Speichels variiert allerdings stark zwischen den verschiedenen Arten, was auch für deren Eignung als Überträger eine Rolle spielet. Das Peptid Maxidilan, das vor kurzem aus dem Speichel von *Lutzomyia longipalpis* isoliert wurde, ist ein sehr wirksamer Vasodilator. Auch ist Sandmücken-Speichel immunsuppressiv. In den Wirtszellen wandeln sich die Leishmanien zu Amastigoten um. Die amastigoten Leishmanien teilen sich durch fortwährende Zweiteilung, bis die Wirtszelle platzt und der Zyklus nach Infektion weiterer Makrophagen von neuem beginnt. Es können mitunter Dichten von bis zu 100 Parasiten pro Wirtszelle beobachtet werden. Während bei der KL vor allem Hautmakrophagen und Langerhans-Zellen befallen sind, werden die Leishmanien bei der VL mit dem Blut im Körper verbreitet und gelangen so in die verschiedenen Organe, v.a. aber in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten, wo sie verschiedene Zellen des retikuloendothelialen Systems (Makrophagen, Monozyten, Kupffer-Sternzellen) befallen. Aus dem Blut gelangen die Leishmanien entweder als freie Amastigote, oder aber samt ihrer Wirtszelle schließlich auch wieder in die nächste Sandmücke.

Eine Sandmücke nimmt bei jedem Saugakt einige Mikroliter Blut auf, welches im Mitteldarm innerhalb der peritrophen Membran verdaut wird. Bei der Entwicklung in der Sandmücke gibt es zwischen den ver-

[6] Das Glykoprotein gp63 (=Leishmanolysin) ist eine Zink-Metalloprotease und erfüllt zahlreiche verschieden Funktionen: es schützt die Promastigoten vor dem Angriff des Komplement-Systems, es beschleunigt die Phagozytose durch die Wirtszelle, und es blockiert Wirtspeptide, die bei Mikroorganismen Apoptose auslösen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

schiedenen Leishmanien-Arten leichte Abweichungen, im Wesentlichen verläuft sie aber nach folgendem Schema: Innerhalb von 12-18 Stunden formen sich aus den intrazellulären Amastigoten promastigote Leishmanien mit einer relativ kurzen Geißel. Die promastigoten Leishmanien widerstehen den Verdauungs-Enzymen und vermehren sich in dem aufgenommenen Blut innerhalb der peritrophen Membran. Nach 3-4 Tagen löst sich die peritrophe Membran langsam auf, und das verdaute Blut nimmt seinen Weg in hintere Abschnitte des Darms. Die Leishmanien verwandeln sich nun in sogenannte Nektomonaden, welche eine lange Geißel (15 µm) aufweisen und sich mit dieser Geißel an die Mikrovilli der Epithelzellen des Mitteldarmes anheften. Die Nektomonaden wandern dann aus dem Mitteldarm nach vorne und wandeln sich in kleinere, sich weiterhin teilende Haptomonaden um. Schließlich differenzieren die eher plumpen Haptomonaden zu einem schlanken, sich nicht teilenden Stadium, welches für Warmblüter infektiös ist. Dieses wandert in den Pharynx ein und gelangt von dort während der nächsten Blutmahlzeit durch Erbrechen in einen neuen Wirt. Die Entwicklung vom prozyklischen zum metazyklischen Stadium dauert 4-7 Tage, was etwa jener Zeitspanne entspricht, die bei den weiblichen Sandmücken zwischen zwei Blutmahlzeiten liegt. In der Sandmücke ballen sich die Leishmanien zu sogenannten Rosetten zusammen, wobei sie sich mit ihren Geißeln aneinander festhalten, und man geht davon aus, dass hierbei genetischer Austausch stattfindet.

Normalerweise handelt es sich um einen zoonotischen Zyklus, in einigen Regionen besteht aber ein anthroponotischer Zyklus, beispielsweise im Sudan oder in Indien.

## 5. Leishmaniosen – Die Erkrankungen

### 5.1. Epidemiologie

Laut WHO (World Health Organisation) sind weltweit rund 12 Millionen Menschen mit Leishmanien infiziert, und 350 Millionen leben täglich mit dem Risiko, von einer infizierten Sandmücke gestochen zu werden. Jährlich kommen über 2 Millionen Neuinfektionen dazu. Es wird geschätzt, dass die Leishmaniosen jedes Jahr 2 Millionen DALYs (Disability-adjusted life years) bedingen. Etwa 60.000 Menschen sterben jedes Jahr an einer Leishmaniose. Der Mensch ist allerdings, mit Ausnahme der durch *L. tropica* verursachten KL und der anthroponotischen VL in einigen Regionen Afrikas und Asiens, wo bisher kein Reservoirtier bekannt ist, eigentlich nur ein akzidenteller Wirt. Als Reservoirwirte fun-

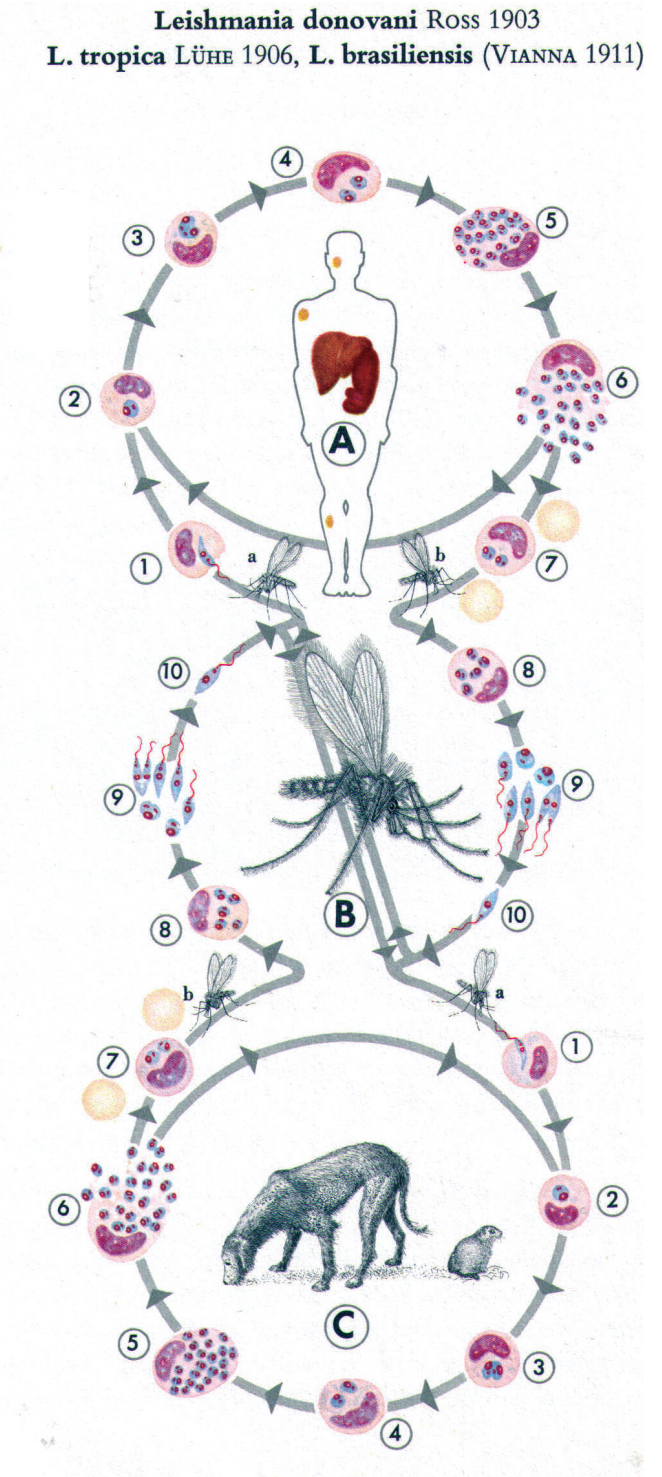



**Abb. 3**: Zyklus von *Leishmania* spp. (**A**, **C**) Wirbeltier-Wirte (z. B. Mensch, Hund, Nagetiere), (**B**) Vektor (Sandmücke). (**1**) Inokulation von promastigoten Stadien durch Sandmücke und Aufnahme der Parasiten durch Phagozyten (Langerhans-Zellen, dendritische Zellen, Makrophagen); (**2**) Amastigote Form in parasitophorer Vakuole eines Makrophagen; (**3-5**) Vermehrung amastigoter Formen in einem Makrophagen durch kontinuierliche Zweiteilung (**6**) Freiwerden der Amastigoten; (**7**) Aufnahme amastigoter Formen in Makrophagen durch Sandmücke; (**8**) Amastigote im Makrophagen im Darm der Sandmücke; (**9**) Auflösung des Makrophagen und Umwandlung der Amastigoten in promastigote Form, Teilung; (**10**) Umwandlung in infektiöse metazyklische Promastigote. (Aus: Piekarski 1987, mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business media.)

[7] In der frühen Phase der Infektion spielen neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen eine Rolle, später sind Makrophagen die dominierenden Wirtszellen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

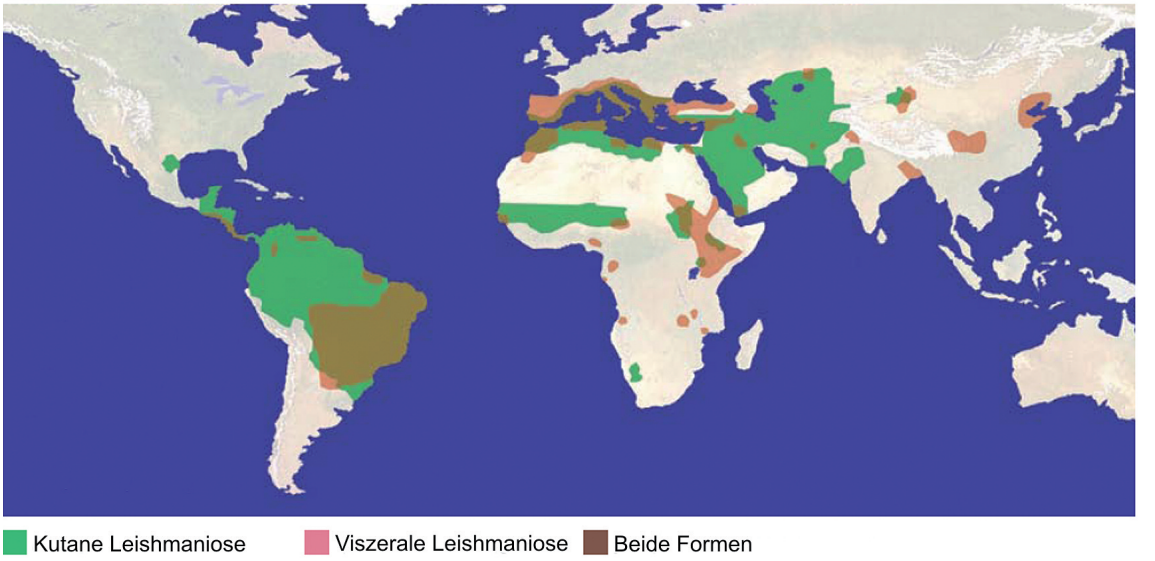



**Abb. 4**: Verbreitung der Leishmaniosen (verändert aus: Aspöck & Walochnik 2009).

gieren hauptsächlich der Hund und zahlreiche Nager-Arten, die aber zumeist nicht erkranken, sondern den Parasiten latent beherbergen.

Die Leishmaniosen sind in 88 Ländern der Welt endemisch, ihre Verbreitung umfasst vor allem subtropische und tropische Teile Afrikas, Asiens und Amerikas, sowie den Mittelmeerraum (Abb. 4). Die Endemie-Gebiete weisen, was klimatische und ökologische Faktoren betrifft, aber eine erstaunliche Vielfalt auf und schließen sowohl amerikanische Regenwälder als auch extrem trockene westasiatische Wüstenregionen und Gebiete 400 Meter unter dem Meeresspiegel, wie das Becken des Jordan, als auch Gebirgsregionen in den Anden auf 3200 m Höhe. Die Verbreitungsgrenzen der Leishmaniosen liegen – grob betrachtet – bei 45° nördlicher und 32° südlicher Breite. Auch in Mitteleuropa gibt es immer wieder Leishmaniose-Fälle, bei denen es sich freilich in der Mehrzahl der Fälle um importierte Erkrankungen handelt; in letzter Zeit häufen sich allerdings Hinweise über sporadische Vorkommen autochtoner Leishmaniosen in Mitteleuropa (siehe Kasten). Australien ist frei von Leishmaniosen des Menschen, in den letzten Jahren wurden dort aber bei Tieren Leishmanien nachgewiesen (Rose et al. 2004).

Die Leishmaniosen zählen neben der Malaria und den Trypanosomosen zu den wichtigsten durch Vektoren übertragenen Parasitosen weltweit, und die Fallzahlen haben in den letzten zwei Jahrzehnten dramatisch zugenommen, was vor allem auf soziokulturelle Faktoren zurückzuführen ist, denn die Leishmaniosen sind typischerweise Erkrankungen der Armen (siehe Kasten). Andere begünstigende Faktoren sind 1) die Verschiebung der natürlichen *Leishmania*-Vektor-Reservoirtier-Zyklen in den peridomestischen Bereich durch Urbanisation und Abholzen der Wälder, 2) die nur schleppend vorankommende Vektor- und Reservoirtier-Kontrolle, 3) die neue Bedeutung der Leishmanien als opportunistische Erreger bei HIV-Positiven (siehe Kasten), 4) die zunehmende Verbreitung von resistenten *Leishmania*-Stämmen und 5) möglicherweise der Klimawandel.

Durch die rege Reisetätigkeit sind vor allem die Fallzahlen der Hautleishmaniosen in Europa stark angestiegen, beispielsweise hat sich der Zahl der KL in Großbritannien im letzten Jahrzehnt verdreifacht (Schwartz et al. 2006). Interessanterweise treten in den Industrie-Ländern deutlich mehr Leishmaniose-Fälle bei Männern als bei Frauen auf, was man aber ausschließlich auf das unterschiedliche Reise-Verhalten zurückführt. Man geht auch davon aus, dass Touristen grundsätzlich mehr gefährdet sind als die einheimische Bevölkerung, da in Endemiegebieten wesentlich höhere Fallzahlen bei Migranten als bei der indigenen Bevölkerung beobachtet werden.

### Leishmaniosen – Erkrankungen der Armen?

Die Leishmaniosen gehören zu den mit Armut assoziierten Krankheiten und zählen zu den vernachlässigten Erkrankungen ("neglected diseases"). Es wird geschätzt, dass 80 % der Menschen, die an einer Leishmaniose erkranken, weniger als 2 US-Dollar pro Tag verdienen. Armut bedingt natürlich auch eine schlechtere Versorgung von AIDS-Patienten, und eine HIV-Infektion erhöht das Risiko an einer Leishmaniose zu erkranken dramatisch (siehe dazu auch Kasten HIV). Durch Kriege, Landflucht und Urbanisation entstehen Flüchtlingslager und Elendsquartiere, in welchen die Phlebotomen ausgezeichnete Brutstätten vorfinden und wo sich die Erkrankungen aufgrund der hohen Bevölkerungsdichte rasch ausbreiten. Unterernährung, unzureichende diagnostische Möglichkeiten, inadäquate Vektorkontrolle und fehlende finanzielle Mittel für Therapeutika tragen das ihre bei. Da es sich bei den Leishmaniosen fast durchwegs um Zoonosen handelt, also zumeist ein tierisches Erregerreservoir besteht, ist die Bekämpfung grundsätzlich schwierig. Hinzu kommt, dass durch Migrationsbewegungen, aber auch durch Import von Arbeitskräften Nichtimmune in endemische Gebiete bzw. Infizierte gleichsam als Reservoirwirte in nicht-endemische Gebiete gelangen und so maßgeblich zur Verbreitung der Leishmaniosen beitragen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

**Tab. 3**: Leishmaniosen: Erreger, Überträger und Reservoirwirte. VL = Viszerale Leishmaniose, KL = Kutane Leishmaniose.

| Erkrankung | Erreger | Vorkommen | Vektor | Reservoirwirt |
|---|---|---|---|---|
| VL (generalisiert) | *L. donovani* *L. infantum* | Indien, Bangladesch, Nepal, China, O-Afrika, Mittelmeerraum, Zentralasien, Mittelamerika, S-Amerika | *P. argentipes*, *P. orientalis*, *P. martini*, *P. celiae*, *P. ariasi*, *P. perniciosus*, *P. perfiliewi*, *P. langeroni*, *P. tobbi*, *P. chinensis*, *L. longipalpis*, *L. evansi* | Mensch; Hund, Fuchs, Nager, Katzen, Opossum |
| KL (lokal-limitiert) | *L. major* | N-Afrika, Zentralasien, W-Asien | *P. papatasi*, *P. dubosci*, *P. salehi* | Gerbil, Nager |
| | *L. tropica* | Zentralasien, W-Asien, SO-Afrika | *P. sergenti*, *P. guggisbergi* | Mensch, (Hund) |
| | *L. killicki* | Tunesien | *P. chabaudi*, *P. alexandri* | ? |
| | *L. arabica* | Saudi-Arabien | *P. papatasi* | Fette Sandratte |
| | *L. colombiensis* | Kolumbien, Panama, Venezuela | *L. hartmanni* | Faultier |
| | *V. guyanensis* | S-Amerika | *L. umbratilis*, *L. anduzei* | Faultier, Ameisenbär |
| | *V. panamensis* | Mittelamerika | *L. trapidoi*, *L. hartmanni*, *L. ovallesi*, *L. umbratilis* | Faultier |
| | *V. peruviana* | Peru | *L. peruensis*, *L. verrucarum* | Hund |
| | *V. naiffi* | S-Amerika | *L. squamiventris*, *L. paraensis*, *L. whitmani* | Gürteltier |
| | *V. shawi* | Brasilien | *L. whitmani* | Affen, Faultier, Nasenbär |
| | *V. lainsoni* | Brasilien | *L. ubiquitalis* | Paka |
| KL (lokal-progredient) | *L. aethiopica* | Äthiopien, Kenya | *P. longipes*, *P. pedifer* | Klippschliefer |
| | *L. amazonensis* | S-Amerika | *L. flaviscutellata*, *L. nuneztovari anglesi* | Waldnager |
| KL (progredient) | *L. mexicana* | Mittelamerika, Texas | *L. longipalpis*, *L. olmeca*, *L. anthophora* | Waldnager |
| | *V. braziliensis* | Mittelamerika, S-Amerika | *L. wellcomei*, *L. complexus*, *L. carrerai*, *L. whitmani* | Waldnager |

Die Leishmaniose ist weder in Österreich noch in Deutschland meldepflichtig. Am Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Medizinischen Universitaet Wien werden pro Jahr etwa 20 Leishmaniose-Fälle diagnostiziert. Die meisten Fälle sowohl der VL als auch der KL wurden im europäischen Mittelmeerraum erworben, gefolgt von Südamerika und Asien.

## 5.2. Kutane Leishmaniosen (KL)

Für die Kutanen Leishmaniosen (KL) sind in den verschiedenen Regionen der Welt unterschiedliche Namen bekannt: Orient-Beule, Aleppo-Beule, Bagdad-Beule, Delhi-Beule, Jericho-Beule, Biskra-Zeichen oder Salek (im Iran: bedeutet „kleines Jahr", da die Geschwüre in der Regel nach unter einem Jahr abheilen). In Saudi-Arabien ist diese Erkrankung als Al Okht ("kleine Schwester"), in der Neuen Welt als Uta bekannt. Parallel zu den vielen verschiedenen Namen gibt es bei den Kutanen Leishmaniosen sehr unterschiedliche Verlaufsformen, von lokal-limitiert bis zu diffus progredient (Abb. 5-6).

Die Haupt-Verbreitungsgebiete der KL sind der Nahe und Mittlere Osten, Zentralasien, Afrika und Mittel- und Süd-Amerika, wobei 90 % der Fälle in einem der vier am stärksten betroffenen Länder – Afghanistan, Iran, Saudi-Arabien und Syrien – auftreten. In den letzten Jahren ist Algerien ebenfalls sehr stark betroffen. Auch kann es zu epidemieartigen Ausbrüchen mit einigen 100.000 Fällen kommen, wie derzeit in der Region um Kabul in Afghanistan, wo *L. tropica* als wichtigster Erreger auftritt. Insgesamt werden 1,5 Millionen KL-Fälle/ Jahr verzeichnet und die KL gehört mittlerweile zu den 10 häufigsten Hauterkrankungen bei Tropenrückkehrern, betroffen sind vor allem Touristen nach längeren (<3 Wochen) Tropenaufenthalten.

Als Erreger treten vor allem *L. tropica*, *L. major* und *L. aethiopica* auf, in der neuen Welt können verschiedene Vertreter des *L. mexicana-* und des *V. braziliensis-*Komplexes zu einer KL führen.

Die KL verläuft je nach Erregerart und Immunstatus des Infizierten sehr unterschiedlich. Man unterscheidet zwischen einer lokal-limitierten Ausbreitung der Läsion, bei der es zu einem typischen Geschwür mit Ringwall und zentraler Nekrose kommt (hauptsächlich *L. tropica* und *L. major*, aber auch *V. panamensis*, *V. guyanensis*, *V. peruviana)*, einer lokal-progredienten kutanen Ausbreitung (*L. aethiopica*, *L. amazonensis*) und einer diffus progredienten Ausbreitung (*L. mexicana-* und *V. braziliensis*-Komplex).

Die wichtigsten Erreger der lokal-limitierten Form sind *L. tropica* und *L. major*. *L. tropica* erzeugt ein trockenes Geschwür (Abb. 5a). Diese Form der KL kommt vor allem in urbanen Regionen des Mittleren Ostens bis nach Indien vor und ist eine echte Anthroponose. Der Hauptwirt ist der Mensch, auch wenn Hunde und auch Fuchs und Schakal als Reservoirwirte auftreten können – diese erkranken jedoch nicht. Bei einer Infektion mit *L. major* kommt es zu einem feuchten Geschwür. Die *L. major*-KL kommt typischerweise in ländlichen Regionen vor, und es besteht ein relativ großes tierisches Erregerreservoir (Hund, Klippschliefer und andere Kleinsäu-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

**Abb. 5**: Kutane Leishmaniosen (KL). **a**: Lokal begrenzte KL, (Foto: Dr. W. Krasselt, Fotoarchiv Prof. DDr. A. Prinz, Wien), **b**: Disseminierende KL (Foto: Dr. R. Moser).

**Abb. 6**: Mukokutane Leishmaniose nach haematogener Metastasierung (Foto: Prof. Dr. W. Bommer).

ger). Auch hier weist der Hund in der Regel keine Symptome auf. Bei der lokal-limitierten KL beträgt die Inkubationszeit zwischen einigen Wochen (*L. major*) bis zu 3-4 Monaten (*L. tropica*). Das erste Anzeichen einer Infektion ist zumeist das Auftreten einer Papel rund um einen nichtheilenden Mückenstich. Bei *L. tropica* kommt es in der Regel nur zu einem singulären ulzerierenden Geschwür, mitunter können aber die regionalen Lymphknoten befallen werden. Bei einer Infektion mit *L. major* bildet sich ein nekrotisches Zentrum, der Verlauf ist insgesamt eher akut, und die Erreger können auch disseminieren und sekundäre Läsionen hervorrufen. Meist haben die Patienten aber <5 Läsionen, hauptsächlich im Gesicht und an den Extremitäten. Sowohl bei *L. tropica* als auch bei *L. major* sind die Läsionen in der Regel relativ schmerzfrei und heilen auch ohne Behandlung in über 90 % der Fälle innerhalb von 3-18 Monaten spontan ab. Sie hinterlassen eine flächenhafte, fibröse Narbe und eine lebenslange schützende Immunität.

Bei der lokal-progredienten Form durch Infektionen mit *L. aethiopica* oder *L. amazonensis* bildet sich weniger ein offenes Geschwür als vielmehr mehrere erhabene subepidermale Knötchen mit einer Größe von 2-4 cm. Diese *Leishmania*-Arten neigen außerdem, vermutlich aber in Zusammenhang mit einer bestehenden Immunsuppression, vermehrt zur Dissemination, was sich in einer nichtheilenden, diffusen Hautleishmaniose manifestiert (Abb. 5b). Diese sich flächenhaft ausbreitende KL, bei der es zu lepraähnlichen Erscheinungen kommt, wird auch als Leishmaniosis tegumentaria diffusa (Diffuse Kutane Leishmaniose, DKL) bezeichnet und heilt in der Regel nicht von alleine ab. Die DKL ist vor allem in Äthiopien, Kenia und Tansania und in Venezuela, der Dominikanischen Republik und Mexiko verbreitet.

Die lokal-diffus-progrediente KL, früher auch als Mukokutane Leishmaniose (MKL) bezeichnet, ist auf Mittel- und Südamerika beschränkt, und zwar kommt sie vor allem in Brasilien und Peru vor. Regionale Namen sind Chiclero (Mexiko) und Espundia (S-Amerika), welche sich in der Lokalisation der entsprechenden Läsionen unterscheiden. Die Erreger sind Vertreter des *L. mexicana*- und des *V. braziliensis*-Komplexes. Bei einer Infektion mit *L. mexicana* kommt es zu einem Geschwür an der Ohrmuschel (Chiclero). Die Infektion bleibt zumeist auch auf das Ohr beschränkt, allerdings kann es zu massiver Zerstörung der Haut und des Ohrknorpels kommen. Diese Form der MKL tritt vor allem in Mexiko und Guatemala auf, wobei silvatische Kleinsäuger als Reservoirtiere fungieren. *V. braziliensis* verursacht eine progredient verlaufende Infektion, meist der Nasen-Mundregion (Espundia), die schwerste Form der KL. Nach einer Inkubationszeit von wenigen Wochen bis zu 3 Monaten bildet sich ein zunächst meist kleines Ge-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

schwür rund um die Einstichstelle (meist an der Haut-Schleimhautgrenze). Die Läsion breitet sich zusehends aus und die regionalen Lymphknoten werden befallen. Mit fortschreitender Infektion werden Knorpel und Knochen des Nasen-Rachenraumes zerstört. Mitunter treten Lungenkomplikationen auf, und es kann, in seltenen Fällen, zu einer hämatogenen Metastasierung kommen (Abb. 6). Die mukokutanen Läsionen können Wochen aber auch erst Jahre nach Abheilen der primären Läsionen auftreten und können zu einer vollkommenen Zerstörung des Nasen-Septums, des Gaumens, der Lippen des Pharynx und Larynx führen. Unbehandelt führt eine solche Leishmaniose nach Jahren bis Jahrzehnten zum Tod durch Kachexie und Inanition. Verschiedene Säugetiere wie Faultiere und Fledermäuse fungieren als tierisches Erregerreservoir.

Differentialdiagnostisch kommen bakterielle-Hautinfektionen, unspezifische Hautreaktionen nach Insektenstichen, Mykosen und Hautkrebs, außerdem Blastomykose, Frambösie, Syphilis und kutane Tuberkulose in Frage.

## 5.3. Viszerale Leishmaniose (VL)

Die Viszerale Leishmaniose (VL), auch Kala Azar (schwarzes Fieber) oder Dum Dum-Fieber genannt, kommt in 60 Ländern der Welt vor und ist in Afrika, dem Mittleren Osten, Pakistan, China, in einem großen Gebiet von Mittel- und Südamerika, aber auch im Mittelmeergebiet verbreitet. Allerdings treten fast 100 % der symptomatischen Fälle in einem der 5 Hochrisiko-Länder – Indien, Nepal, Bangladesh, Sudan und Brasilien – auf, wobei vor allem Kinder betroffen sind. Nach Schätzungen der WHO bedingt die VL über 40.000 Todesfälle pro Jahr. Es kommt auch immer wieder zu epidemieartigen Krankheitsausbrüchen, beispielsweise kam es in den späten 1980er Jahren im Sudan zu einem Ausbruch, bei dem innerhalb von nur 5 Jahren 100.000 Menschen an VL starben. Bei diesen ungewöhnlich großen Epidemien spielt Unterernährung eine wesentliche Rolle, denn unterernährte Menschen sind v.a. durch den massiven Proteinmangel immunsupprimiert und somit um ein Vielfaches empfänglicher für eine Infektion. Dieser eine unspezifische Abwehrschwäche bedingende Proteinmangel wird durch den in Entwicklungsländern sehr hohen Wurmbefall (in manchen Regionen liegt die Prävalenz von Spulwürmern, Hakenwürmern und Peitschenwürmern bei über 90 %) noch verstärkt. Im Norden von Brasilien nehmen derzeit im urbanen Bereich VL-Fälle mit *L. infantum* als Erreger und dem Hund als Erregerreservoir drastisch zu, und zwar sind hierfür vor allem eine massive Landflucht und die Herausbildung von Armen-Siedlungen rund um die großen Städte verantwortlich.

Mitte der 1980er Jahre wurden erste HIV-Leishmanien-Koinfektionen bekannt. Heute treten solche Koinfektionen in 35 Ländern der Welt auf – in S-Europa ist nahezu die Hälfte der Leishmaniose-Patienten mit HIV koinfiziert. Eine HIV-Infektion erhöht das Risiko der klinischen Manifestation einer Leishmanien-Infektion um das 100-1.000fache (siehe Kasten HIV).

Als Erreger der VL treten vor allem Leishmanien des *L. donovani*-Komplexes auf, außerdem können auch *L. tropica* oder Vertreter des *L. mexicana*-Komplexes eine VL hervorrufen. Nur bei etwa 10 % aller infzierten Personen kommt es auch tatsächlich zu einem Ausbruch der Krankheit. Die Inkubationszeit der VL liegt zumeist zwischen 6 Wochen und 6 Monaten, kann aber von 10 Tagen bis zu >10 Jahren reichen. Der Infektionsverlauf ist bei Kindern und Erwachsenen identisch. Die Krankheit beginnt entweder plötzlich, mit hohem Fieber, Übelkeit, Diarrhöe und Husten, oder eher langsam mit stetig ansteigendem Fieber, schlechtem Appetit, Gewichtsverlust, Trägheit und Blässe. Remittierendes Fieber bis zu 41°C, und zwar typischerweise mit einem zweigipfeligen Tagesrhythmus ist ein charakteristisches, wenn auch nicht immer beobachtbares Indiz für das Vorliegen einer VL. Die Parasiten gelangen in die Milz und die Leber, später meist auch ins Knochenmark. Vergrößerung der Milz und oft auch der Leber ist eines der typischen Anzeichen für eine VL. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es häufig zu einem Befall des Darms, grundsätzlich kann aber geradezu jedes Organ miteinbezogen sein – es handelt sich also um eine tatsächlich systemische Infektion. Spätere Symptome sind wiederkehrende Infektionen des Respirations- und Verdauungstraktes (Geschwüre, Durchfälle, Ödeme), außerdem kommt es zu Lymphadenopathie und mitunter zu hämorrhagischer Diathese. Als Folge des Knochenmarkbefalls oder der Milzvergrößerung (splenomegale Markhemmung) treten Blutbildveränderungen, wie Anämie, Panzytopenie und Hypergammaglobulinämie auf, die Leukozyten im Blut fallen unter 1.000/ ml. Wegen der verminderten Granulozytenproduktion sind bakterielle Sekundärinfektionen (v.a. Tuberkulose) häufig. In vielen Fällen kommt es zu einer verstärkten Pigmentierung der Haut (Kala-Azar bedeutet schwarze Krankheit). Unbehandelt endet eine VL in 90 % der Fälle nach 1-3 Jahren durch Immunsuppression und Sekundärinfektionen, letztlich dann durch Kräfteverfall und Kreislaufschwäche, letal. Es gibt aber eine hohe Rate (~80 %) subklinischer Verläufe mit Persistenz der Erreger. Dies hat nicht nur für die Verbreitung der VL eine große Bedeutung, denn all diese latent Infizierten können als „Reservoirwirte“ fungieren, sondern eine solche latente Infektion kann auch im Falle einer erworbenen Immunschwäche wieder aufflammen.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

**Abb. 7**: Leishmaniose beim Hund. **a**: KL am Kopf. **b**: KL am Körper (Fotos: Dr. R. Edelhofer).

Außerdem kann es sogar nach einer erfolgreich behandelten VL zur sogenannten Post-Kala Azar-Hautleishmaniose (PKHL) kommen und zwar vor allem bei Infektionen mit *L. donovani*. Es treten oft großflächig Papeln und Knötchen in der Haut auf, und diese Symptomatik kann über viele Jahre persistieren. In seltenen Fällen tritt eine solche PKHL auch ohne vorhergehende VL auf, in diesen Fällen war vermutlich das Immunsystem in der Lage, die viszerale Erkrankung abzuwehren, aber nicht die Ausbreitung auf die Haut zu verhindern. Es wird eine tuberkuloide depigmentierte Form, meist mit geringer Parasitendichte, und eine lepromatöse, erythematöse Form mit reichlich parasitenhaltigen Makrophagen unterschieden. Die Inkubationszeit liegt zwischen wenigen Monaten (ostafrikanische Form) und bis zu 2 Jahren (indische Form). PKHL-Patienten gelten als das Hauptreservoir für die Parasiten und somit für Neuinfektionen in der betroffenen Region, da es bei diesen Patienten zu einer ausgesprochen hohen Erregerdichte in der Haut und dadurch zu einer viel höheren Übertragungswahrscheinlichkeit bei einem Sandmückenstich kommt.

Bei der VL treten Nager und andere Kleinsäuger als Reservoirtiere auf, wobei allerdings in städtischen Bereichen sicherlich der Hund das wichtigste Erregerreservoir darstellt. Im Unterschied zur KL zeigen bei *L. infantum*-Infektionen Hunde dasselbe Spektrum an Symptomen wie der Mensch (Abb. 7). In Indien konnte interessanterweise bis heute kein Reservoirtier identifiziert werden, vielmehr nimmt man an, dass PKHL-Patienten als Erregerreservoir fungieren.

In den vergangenen Jahren ist die Leishmaniose eine wichtige opportunistische Infektion bei AIDS-Patienten geworden. Da auch eine Schwangerschaft gewissermaßen eine Immunsuppression darstellt, kann es auch während der Schwangerschaft zu einer Reaktivierung einer VL und in der Folge zu einer vertikalen Transmission der Leishmanien kommen (siehe Kasten).

### Viszerale Leishmaniose und HIV

Leishmanien sind opportunistische Erreger. Es wird geschätzt, dass in den kommenden Jahren 1,5-9 % aller AIDS-Patienten in S-Europa an einer Viszeralen Leishmaniose erkranken werden, womit *L. infantum* nach *Toxoplasma gondii* den häufigsten opportunistischen Parasiten darstellen wird. Vor dem Auftreten von AIDS betraf die mediterrane VL hauptsächlich Kinder unter 5 Jahren, und obwohl sich dies durch das Auftreten von AIDS etwas verschoben hat (in Europa treten mittlerweile insgesamt nahezu 70 % der Leishmaniose-Fälle bei HIV-Infizierten auf; Grech et al. 2000), sind immer noch etwa 50 % der VL-Patienten jünger als 14 Jahre. In einer Region in Südspanien sind bis zu 30 % der Schulkinder seropositiv, und in einem sizilianischen Krankenhaus konnten in den letzten 20 Jahren 111 Fälle von Leishmaniose bei Kindern beobachtet werden (Cascio et al. 2002). Die Zahl der mit *L. infantum* Infizierten im Mittelmeerraum ist seit etwa 10 Jahren im Zunehmen begriffen, und dies steht hauptsächlich mit der beträchtlich angewachsenen Hundepopulation in kausalem Zusammenhang.

## 5.4. Immunbiologie

Ein klassisches Beispiel für erworbene Immunität gegen einen Parasiten ist die durch *L. tropica* oder *L. major* hervorgerufene Hautleishmaniose. Hier hinterlässt eine durchgemachte Infektion, welche in der Regel auch ohne Therapie innerhalb von 3-18 Monaten spontan abheilt, eine lebenslange, vor Reinfektion schützende Immunität. Interessanterweise schützt eine durchgemachte *L. major*-Infektion auch gegen eine *L. tropica*-Infektion, während das Umgekehrte nicht der Fall ist. Die Immunität bei der Hautleishmaniose ist zellvermittelt und basiert im Wesentlichen auf $CD4^+$-T-Helferzellen (TH1), welche IL-2, IL-3 und Interferon (IFN-$\gamma$) abgeben und dadurch die Makrophagen dazu bringen, die intrazellulären Leishmanien abzutöten. Auch IL-12 und Tumornekrosefaktor (TNF-$\alpha$) sind maßgeblich an einer schützenden Immunität beteiligt, und Stickoxid (NO) spielt bei der Abtötung der Leishmanien eine wesentliche Rolle. Antikörper sind für die Immunität offenbar nur von geringer Bedeutung, was dadurch verständlich ist, dass die Leishmanien ja intrazellulär parasitieren, und deshalb nicht direkt mit Antikörpern in Kontakt kommen. Offenbar ist aber die konstante Präsenz von lebenden Leishmanien eine Grundvoraussetzung für die Aufrechterhaltung der CM ("Central Memory")-$CD4^+$-T-Zellen und somit für eine schützende Immunität, was natürlich das Entwickeln einer Impfung erschwert (siehe Kasten).

Leishmanien verfügen über eine ganze Palette an Strategien, um dem Immunsystem auszuweichen. Zu-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

nächst einmal entziehen sie sich der Einwirkung des Immunsystems, indem sie sich in Zellen, und zwar gefinkelterweise ausgerechnet in Immunzellen, zurückziehen. Sie initiieren die Aufnahme in die Fresszellen sogar aktiv, indem sie sich an Rezeptoren auf der Makrophagen-Oberfläche binden. Interessanterweise nutzen sie Komplement-Faktoren, v. a. C3b, die sie über Komplement-Rezeptoren effektiv an ihre Oberfläche binden, damit sie sich über diese dann an die Makrophagen binden können. Eine weitere Strategie ist die Neutralisation der toxischen Metabolite der Wirtszelle. Leishmanien sind von Lipophosphoglykan umhüllt, und dieses schützt sie vor den lytischen Enzymen der Wirtszelle. Außerdem sind sowohl das Lipophosphoglykan als auch ihr Haupt-Glykoprotein, gp63, welches als Protease fungiert, befähigt, die Enzyme der Wirtszelle zu inaktivieren. Auch versuchen die Leishmanien, eine Immuntoleranz zu induzieren, indem sie das Immunsystem des Wirts mit so viel Antigen konfrontieren, dass ein Gewöhnungseffekt eintritt. Die Erreger der Viszeralen Leishmaniose sind Komplement-resistent, weshalb sie sich im Körper verbreiten können, während die Erreger der Kutanen Leishmaniose dies nicht sind und deshalb auf lokale Hautläsionen beschränkt sind.

Tierversuche haben gezeigt, dass ein und derselbe Epitop eines *Leishmania*-Stammes entweder einer Th1-Antwort, mit Abklingen der Infektion, oder eine Th2-Antwort mit Voranschreiten der Infektion bedingen kann, je nach Immunstatus des betroffenen Wirts.

**Pränatal übertragene Viszerale Leishmaniose**

Pränatale Infektionen mit Leishmanien sind beschrieben, sie sind allerdings ausgesprochen selten und zwar vermutlich deshalb, weil bei Leishmaniosen die Erregerdichte im Blut in der Regel sehr niedrig, und deshalb die Wahrscheinlichkeit für eine Übertragung gering ist.
Der erste Fall einer pränatalen Leishmanien-Infektion wurde bereits 1926 bekannt (Low & Cooke, 1926). Inzwischen sind weltweit zahlreiche weitere Fälle beschrieben (Walochnik & Aspöck 2004). Bei diesen Fällen handelte es sich großteils um Fälle bei symptomatischen Müttern, jedoch besteht grundsätzlich kein Zusammenhang zwischen der Übertragungsrate und der Symptomatik der Mutter, wie ein kürzlich in Deutschland aufgetretener Fall zeigt. Meinecke et al. (1999) diagnostizierten eine VL bei einem 16 Monate alten Kind, dessen Mutter vollkommen asymptomatisch, aber seropositiv war. Die Mutter hatte vor der Geburt des Kindes Reisen in *Leishmania*-endemische Gebiete, wie Portugal, Malta und Korsika, gemacht und wies spezifische Antikörper gegen den *L. infantum*-Stamm des Kindes auf. Die Infektion war also vermutlich durch die Schwangerschaft reaktiviert worden.
Der tatsächliche Mechanismus der vertikalen Übertragung ist ungeklärt, es wird vermutet, dass eine Übertragung entweder über Läsionen in der Plazenta oder durch Blutaustausch während des Geburtsvorganges stattfindet. Bei einem abortierten Fötus im Sudan konnte gezeigt werden, dass zwar die Plazenta der Mutter zahlreiche Amastigote aufwies, dass aber die Organe des Fötus frei von Leishmanien waren (El-Toum et al. 1992). Zwar scheint eine tatsächliche diaplazentare Übertragung grundsätzlich durchaus möglich, wie beim Hamster gezeigt werden konnte, Andrade et al. (2002) konnten aber beim Hund zeigen, dass eine Infektion der Plazenta mit *L. infantum* in der Regel zu spontanen Abgängen der Föten führt. Bei Hunden in Endemiegebieten wird ein Zusammenhang zwischen Leishmaniose und spontanen Abgängen vermutet (Gimbo et al. 1996). Pränatal infizierte Neugeborene sind oftbei der Geburt oft asymptomatisch, entwickeln aber meist innerhalb des 1. Lebensjahres klinische Symptome. Am häufigsten beobachtet werden rekurrierendes Fieber, Panzytopenie und Hepatosplenomegalie. Bei bekannter Infektion der Mutter sollte das Neugeborene serologisch überwacht werden. Grundsätzlich sollte bei einem Neugeborenen oder Kleinkind mit Fieber, Panzytopenie und Splenomegalie an eine Leishmaniose gedacht werden und zwar auch außerhalb der bekannten Endemiegebiete.

## 5.5. Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen ist bei den verschiedenen Leishmaniosen durchaus unterschiedlich, vor allem bei den Kutanen Leishmaniosen mag in endemischen Gebieten eine Diagnostik allein anhand des klinischen Bilds oft zielführend sein. Allerdings bleibt festzuhalten, dass es bei keiner der Leishmaniosen ein tatsächlich pathognomonisches Bild gibt – insbesondere bei HIV-Koinfektionen kommt es meist zu einem ganz atypischen Verlauf –, und dass das Vorliegen einer Leishmaniose eigentlich nur durch einen direkten Erreger-Nachweis bestätigt werden kann. Differentialdiagnostisch müssen bei der KL zahlreiche Hautkrankheiten, wie Impetigo, Lepra, Lupus vulgaris, Himbeerseuche, Blastomykose, Hautkrebs und infizierte Insektenstiche differentialdiagnostisch mit einbezogen werden. Bei einer diffusen KL kommen Parakokzidioidomykose, polymorphe Retikulose, Wegener-Granulomatose, Lymphom, Histoplasmose, Himbeerseuche, Tuberkulose, Nasopharyngealkarzinom und andere schwerwiegende Haut-Läsionen differentialdiagnositsch in Betracht. Bei der VL müssen vor allem die Malaria, aber auch Bilharziose, Leberzirrhose, Schlafkrankheit, Milliäre Tuberkulose, Bruzellose, Typhus, Bakterielle Endokarditis, Histoplasmose, Lymphom, Leukämie und auch Unterernährung differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Insgesamt stellen sich in der Leishmaniose-Diagnostik folgende Probleme: Die Mikroskopie und Kultur haben geringe Sensitivität, und vor allem letztere ist ausgesprochen zeitaufwendig, und serologische Methoden erlauben zumeist keine Unterscheidung zwischen alter und rezenter Infektion und sind bei KL oft negativ und bei Immunsupprimierten grundsätzlich oft nicht aussagekräftig. In jüngerer Zeit wird vermehrt auch die PCR als nicht nur sensitive, sondern auch hochspezifische Methode eingesetzt, bis heute besteht aber kein Goldstandard in der Leishmanien-Diagnostik.

Eine genaue Spezies-Identifizierung kann lediglich mithilfe von Isoenzymmustern, monoklonalen Antikörpern und vor allem molekularbiologischen Methoden erbracht werden; aufgrund der Kosten ist der Einsatz dieser Methoden allerdings in endemischen Gebieten meist nicht vertretbar, auch wenn die genaue Identifizierung nicht zuletzt deshalb erstrebenswert ist, weil in manchen Regionen der Welt verschiedene *Leishmania*-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Spezies koexistieren und diese nicht nur unterschiedlich virulent, sondern auch unterschiedlich empfänglich für die bekannten Therapeutika sind.

Die mikroskopische Untersuchung von mit Giemsa oder Leishman-Färbung gefärbten Ausstrichen gilt immer noch als Standarddiagnose. Als differentialdiagnostisches Merkmal kann der sehr charakteristische Kinetoplast herangezogen werden, welcher sich, so wie auch der Kern, in der Giemsa-Färbung dunkellila vom blauen Zytoplasma abhebt. Bei der VL werden als Untersuchungsmaterial Lymphknoten- und Knochenmark-Biopsate eingesetzt, dabei erzielt man eine Sensitivität von 60-85 %. Die höchste Sensitivität wird in Milzbiopsaten (98 %) erreicht, allerdings verbietet sich ein solcher Eingriff allein zum Zweck der Leishmanien-Diagnostik aufgrund der möglichen Komplikationen. Bei den Kutanen Leishmaniosen sollten grundsätzlich immer mehrere Proben entnommen werden. Am besten eignen sich Stanz-Biopsate aus der Randregion der Läsion, alternativ können aber auch Abkratz-Präparate zur Herstellung von Ausstrichen herangezogen werden. Bei der KL sind die Parasiten zumeist recht gut nachweisbar, bei der MKL hingegen ist der mikroskopische Nachweis selten erfolgreich.

Als sensitivere Methode kann eine Kultur durchgeführt werden. Es steht eine ganze Reihe verschiedener Kulturmedien zur Verfügung (z. B. Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) Medium mit 20-30 % Kaninchen-Serum, Schneiders Insektenmedium mit 10 % fötalem Kälberserum (FKS) oder Tobie-Medium). Allerdings wachsen nicht alle Leishmanien-Arten gleich gut, und außerdem ist die Leishmanien-Kultur recht zeitaufwendig. Darüber hinaus lässt weder der mikroskopische Nachweis noch die Kultur eine Spezies- bzw. Subspezieszuordnung zu, da sich die verschiedenen Leishmanien-Arten morphologisch nicht voneinander unterscheiden.

Serologische Methoden – basierend auf dem Nachweis von Antikörpern – sind vor allem bei der VL oft sehr hilfreich, wenn auch niemals als einziger diagnostischer Test einzusetzen, da sie keinerlei Aussage über den Status der Erkrankung zulassen; durch das lange Persistieren der Antikörper sind auch vollkommen Gesunde oder längst ausgeheilte Patienten seropositiv. Als Antigen fungieren Promastigote oder Amastigote, Zellantigen, Oberflächenantigen oder, vor allem in jüngerer Zeit, rekombinantes Antigen. Bei dem sogenannten Leishmanin-Skin-Test (LST) (Montenegro-Test) werden ganze Promastigote (0,5-1 x $10^7$/ ml) oder Leishmanien-Protein (250 µg/ ml) als Antigen eingesetzt. Bei einem Leishmaniose-positiven Patienten kommt es nach intradermaler Injektion zu einer Hypersensitivität, und es bildet sich innerhalb von 72 Stunden ein kleines Knötchen, wobei es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ handelt. Dieser Test reagiert etwa ab dem 3. Monat nach einer vorangegangenen Infektion positiv und wird hauptsächlich in der Diagnostik der KL eingesetzt, bei der VL kann er zur Abklärung des Therapieerfolges herangezogen werden. Allerdings ist Leishmanin-Ag kommerziell nicht erhältlich. Eine sehr praktische Alternative ist der rK39 strip-Test. Da für die Durchführung 1 Tropfen Blut ausreicht, ist dieser Test auch für Feldstudien gut geeignet. Bei rK39 handelt es sich um ein rekombinantes 39 Aminosäuren-Peptid. Dieser Test erzielt eine Sensitivität von 67-100 % und eine Spezifität von 90-100 % und ist für den Nachweis der VL kommerziell erhältlich (InBios®). Vor allem in Indien ist der rK39 strip-Test weit verbreitet. Bei der KL lassen sich in der Regel keine Antikörper nachweisen (mit Ausnahme der massiv disseminierenden Formen). Ein weiteres Problem stellen die HIV-Koinfektionen dar, bei denen serologische Methoden oft nicht aussagekräftig sind.

Auch ein Antigen-Nachweis, der sogenannte KATEX-Test, ist kommerziell erhältlich. Dieser Test basiert auf einer Latex-Agglutination und kann auch mit Urin als Untersuchungsmaterial durchgeführt werden. Er hat für die VL eine 100 % Spezifität und eine 68-100 % Sensitivität. Große Vorteile des Ag-Nachweises bestehen darin, dass er mit der Parasiten-Last korreliert und v.a. auch bei Immunsupprimierten eingesetzt werden kann. Allerdings steht leider kein Ag-Nachweis für die KL zur Verfügung.

Für den molekularbiologischen Nachweise sind v.a. die 18S rRNA, die kDNA und die ITS-Region als Ziel-Regionen von Bedeutung. Der Vorteil einer Real-Time-PCR liegt in der möglichen Aussagekraft über die Parasitenlast. Eine Real-Time-PCR, die durch eine Kombination verschiedener Sonden eine gleichzeitige Unterscheidung der wichtigen Erregergruppen ermöglicht, wurde von SCHULZ et al. (2003) etabliert. Als Probenmaterial werden Vollblut- oder Biopsie-Material eingesetzt. Molekularbiologische Methoden erfordern grundsätzlich zumeist nur geringen Zeitaufwand, allerdings oft ganz erheblichen Laboraufwand und sind deshalb gerade in vielen Endemie-Gebieten nicht einsetzbar. Außerdem ist bei den Kutanen Leishmaniosen auch die PCR nicht 100 % sensitiv.

## 5.6. Therapie und Prophylaxe

Die klassische Therapie der Leishmaniosen basiert auf dem Einsatz von 5-wertigen Antimonpräparaten, Na-Stibogluconat (Pentostam®) und Meglumin-Antimonat (Glucantime®), eventuell in Kombination mit Allopurinol. Alternativ zu den Antimon-Präparaten wird v. a. in Resistenzgebieten Amphotericin B eingesetzt, mit welchem eine Heilungsrate von bis zu 90 % er-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

zielt werden kann. Bislang war Amphotericin in der Therapie der Leishmaniosen wegen der ernsthaften und zum Teil irreversiblen Nebenwirkungen (wie z. B. schweren Nierenschäden) ein Medikament der zweiten Wahl. Durch den Einsatz von liposomalen Präparationen (AmBisome®), die seit 1991 zur Verfügung stehen, kann nicht nur eine höhere Effizienz, sondern auch eine deutlich geringere Toxizität erreicht werden. Liposomales Amphotericin kommt deshalb vor allem bei Kleinkindern zum Einsatz. Allerdings ist es auch wesentlich teurer als konventionelles. Leider besteht bei HIV-Koinfektion auch nach Behandlung mit Amphotericin B eine hohe Rückfall-Rate. Weitere gegen Leishmanien wirksame Präparate sind Ketoconazol und Paromomycin, welche vor allem in der Behandlung der KL Anwendung finden, letzteres steht auch als Salbe zur Verfügung. In den letzten Jahren kam mit Miltefosin (Impavido®) ein sehr vielversprechendes neues Medikament auf den Markt. Bei Miltefosin handelt es sich um das erste gegen Leishmanien wirksame Mittel, welches auch oral verabreicht werden kann. Die Heilungsraten liegen bei 94 % und damit am höchsten von allen derzeit bekannten Anti-Leishmanien Mitteln. Darüber hinaus ist es auch bei Antimon-Resistenz wirksam und außerdem, insbesondere in seiner liposomalen Form, besonders nebenwirkungsarm. Vor allem bei Immunsupprimierten hat sich eine Immuntherapie mit Interferon-γ unterstützend zur Antimon-Therapie – bewährt. Das Prinzip beruht darauf, dass durch IFN-γ „aktivierte" Makrophagen die Leishmanien, welche sich normalerweise in „ruhenden" Makrophagen vermehren, abtöten sollen. Allerdings ist diese Form der Therapie ausgesprochen kostenintensiv.

Während bei der VL meist eine systemische Verabreichung angezeigt ist, kann bei den Kutanen Leishmaniosen auch lokal therapiert werden. Und während eine *L. tropica*- oder eine *L. major*-Infektion nicht unbedingt behandelt werden muss (außer wenn die Läsionen in der Nähe von lebenswichtigen Organen oder im Gesicht liegen), sollte eine Neue-Welt-KL wegen der Möglichkeit der Streuung in jedem Fall behandelt werden. Patienten mit einer symptomatischen VL oder einer disseminierenden KL müssen grundsätzlich behandelt werden, da diese Infektionen unbehandelt einen letalen Ausgang nehmen können.

Probleme in der Therapie der Leishmaniosen sind Unterernährung und Armut – der Einsatz beispielsweise des sehr gut wirksamen liposomalen Amphotericin B ist gerade in vielen endemischen Regionen schlichtweg nicht finanzierbar. Hinzu kommen die Toxizität vieler Substanzen, die geringe Wirkung der Therapeutika bei Koinfektionen mit HIV – hier kommt es bis zu 60 % zu Therapieversagern – und die Resistenz von *L. donovani/infantum* gegen pentavalente Antimon-Präparate. Beispielsweise werden in Bihar/Indien Therapieversager-Raten bis zu 65 % beobachtet. Transfektionsversuche lassen vermuten, dass diese Resistenz durch ein neues Gen auf Chromosom 9 bewirkt wird.

Beachtet werden muss der Unterschied zwischen klinischer und parasitologischer Heilung. In der Regel verbleiben auch nach einer vollständigen Abheilung aller Symptome Leishmanien im Körper (sodass beispielsweise die PCR meist noch Jahre nach erfolgreicher Therapie positiv bleibt). Dies spielt insofern eine große Rolle, als eine solche latente Infektion bei Immunsupprimierten wieder aufflammen kann. Außerdem nimmt man auch an, dass latent im Körper persistierende Leishmanien für die lebenslange Immunität nach einer überstandenen KL verantwortlich sind und dass deshalb bisher der Versuch, mit abgetöteten Leishmanien oder mit Leishmanien-Antigenen zu impfen, erfolglos war (siehe Kasten).

Für den Tropenreisenden ist eine Infektion mit Leishmanien durchaus vermeidbar, indem Hochendemiegebiete, wie etwa einige Nationalparks im Sudan, während der Übertragungszeit gemieden werden und in anderen endemischen Regionen einfache prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden. Beispielsweise kann bereits durch Verwenden von Klimaanlagen oder Ventilatoren, welche durch die Luftbewegung das Fliegen der Sandmücken verhindern, oder durch Übernachten in höheren Stockwerken, welche von den Sandmücken nicht erreicht werden, das Risiko, von einer infizierten Sandmücke gestochen zu werden, grundsätzlich deutlich herabgesetzt werden. Da noch immer sehr wenig über die Brutstätten der Sandmücken bekannt ist, gestaltet sich die Bekämpfung der präimaginaeren Stadien sehr schwierig. Immerhin hat es aber zahlreiche, zum Teil durchaus erfolgreiche Programme zur Bekämpfung der Adulten gegeben. Einerseits kann durch gezielte Vektorkontrolle, wie das Ausbringen von Insektiziden, der Ausbreitung der Leishmaniosen effektiv entgegengewirkt werden. Etwa konnte in einigen Regionen durch das Aussprühen von Innenräumen mit dem Pyrethroid Lambda-Cyhalothrin das Auftreten von *L. tropica* und *L. donovani/infantum*-Infektionen minimiert werden. Solche Maßnahmen sind natürlich v.a. bei endophilen Sandmücken-Arten, d.h. Arten, welche sich nach dem Blutsaugen vermehrt in Innenräumen aufhalten, von Bedeutung. Durch das Verwenden von (engmaschigen!) Moskitonetzen, insbesondere von imprägnierten Moskitonetzen, kann das Infektionsrisiko um 60 %-100 % reduziert werden, allerdings muss hier beachtet werden, dass die weitaus meisten Sandmücken-Arten den Gipfel ihrer Aktivität schon sehr bald nach Sonnenuntergang haben, also vor der regulären Schla-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

fenszeit, sogar der Kinder. Eine Prophylaxe durch Moskitonetze muss also exakt an die lokale Phlebotomen-Fauna und deren Tagesrhythmus angepasst werden. Erschwert wird dies dadurch, dass in vielen Regionen mehrere verschiedene Phlebotomen syntop vorkommen. Beispielsweise ist der wichtigste Überträger von Arten (Stämmen) des *V. braziliensis*-Komplexes, *Lutzomyia wellcomei*, im Gegensatz zu den meisten anderen Sandmückenarten tagaktiv und ist außerdem sehr anthropophil. Es kann allerdings durch Imprägnieren der Kleidung mit Permethrin und Tragen von langärmeligen Hemden Abhilfe geschaffen werden. Auch konnten mit Permethrin-imprägnierten Fenster-Netzen die endophilen Sandmücken-Populationen in manchen Regionen um bis zu 99 % reduziert werden. Bei der endophilen Sandmücken-Art *Lutzomyia longipalpis*, die als Hauptüberträger der amerikanischen VL gilt, wäre auch eine biologische Vektor-Bekämpfung zumindest vorstellbar, da ein bestimmter Pilz (*Coelomomyces* sp.) die Eier dieser Sandmücken-Art befällt und zerstört. Auch die Bakterien *Bacillus thuringiensis israelensis* und *B. sphericus*, welche in der Bekämpfung von Moskito-Larven eingesetzt werden, sind tödlich für Sandmücken.

Ein anderer Angriffspunkt für prophylaktische Maßnahmen sind die verschiedenen Reservoir-Wirte. Durch Eindämmen der Reservoirwirt-Population bzw. Behandlung der Reservoir-Wirte konnten in zahlreichen Endemiegebieten bereits erste Erfolge verzeichnet werden. Die Behandlung der Reservoirtiere ist allerdings problematisch, nicht zuletzt, weil auch behandelte Tiere meist noch Erreger im Blut haben, und deshalb weiterhin als Reservoire fungieren. In Zentralasien wurde versucht, durch weitgehende Eliminierung der Gerbil-Population (*Rhombomys opimus*) der Art *P. papatasi* ihre Lebens- und Brutstätten zu nehmen, und so eine Übertragung der dort endemischen KL auf den Menschen zu verhindern. Auch wenn diese Methode durchaus erfolgreich war, so ist sie doch aus ökologischen Gründen abzulehnen. Allerdings hat sich in Turkmenistan gezeigt, dass ein Besprühen der Gerbil-Höhlen mit DDT und ähnlichen Insektiziden nicht ausreichend ist, um die *P. papatasi*-Population langfristig einzudämmen. Aber es hat sich gezeigt, dass auch mitunter recht einfache Methoden, wie etwa das Ausfüllen von Mauerlöchern in menschlichen Behausungen und Tierställen mit Lehm das Auftreten von Leishmaniose-Fällen in einem Gebiet deutlich reduziert, indem eben auf diese Weise den Sandmücken die nächtlichen Aufenthaltsorte zumindest in Nähe der Menschen genommen werden. In manchen Ländern wurden (regional) infizierte Hunde systematisch getötet, allerdings ist diese Maßnahme nicht allein wegen der aufwendigen und oft schwierigen Diagnostik der kaninen Leishmaniose umstritten. Längerfristig zielführend ist vermutlich auch hier der Ein-

## Impfung gegen Leishmaniose?

Die Kutane Leishmaniose (KL) ist sicherlich jene Parasitose, bei der eine Impfung am ehesten vorstellbar ist und bei der die Vakzine-Entwicklung auch bereits weit fortgeschritten ist (Noazin et al. 2009).

Schon 650 v. Chr. äußerte sich ein assyrischer Priester gegenüber König Assurbanipal: „Bezüglich des Teufels in der Haut, mein König, Euer Gnaden: dieser kommt nicht von Herzen, die Krankheit dauert ein Jahr, und alle, die davon krank sind, genesen wieder." Tatsächlich hat man sich die Beobachtung, dass eine überstandene KL in der Regel lebenslänglich vor einer Reinfektion schützt, ja auch schon im Mittelalter zu Nutze gemacht. So wurden im Mittleren Osten v.a. Frauen vor dem Auftreten eines Leishmanioms im Gesicht und damit einer entstellenden Narbe bewahrt, indem ihnen im Kindesalter an einer normalerweise von Kleidung bedeckten Stelle eine Schnittwunde zugefügt wurde und in diese Wunde aus einer Hautläsion eines KL-Patienten entnommener Geschwür-Inhalt eingebracht wurde. Eine so genannte Leishmanisation wurde im Gebiet der ehemaligen Sowjetunion, in Israel und im Iran über Jahrhunderte angewendet. Natürlich kam es bei dieser Art der „Impfung" (oder besser: kontrollierten Infektion) immer wieder zu schweren Komplikationen und Sekundärinfektionen, und heute verbietet sich eine solche Impfung selbstverständlich (obwohl sie noch in einigen Gebieten in Zentralasien durchgeführt wird). Ein modifiziertes Prozedere mit einer definierten Anzahl an Leishmanien eines gut charakterisierten Leishmanien-Stammes wäre aber durchaus eine kostengünstige und ethisch vertretbare Möglichkeit der Impfung. Ein Problem hierbei ist, dass Leishmanien in der in-vitro-Passage ihre Virulenz verlieren. In den 1930er Jahren hat man in Brasilien angefangen, an einer möglichen Impfung mit abgetöteten Leishmanien zu arbeiten, aber zunächst wurde mit solchen Impfungen eine nur etwa 50 %ige Protektivität erreicht.

Grundsätzlich kommen sowohl ganze, abgetötete oder attenuierte Leishmanien als auch rekombinante *Leishmania*-Antigene als Impfstoff in Frage. Es wird sogar überlegt, sich Immunmodulatoren aus dem Speichel der Sandmücken zunutze zu machen. Neue Möglichkeiten in der Impfstoffentwicklung ergeben sich durch das seit 1995 laufende *Leishmania*-Genomprojekt. Ein aus einer Kombination dreier rekombinanter Leishmanien-Antigene bestehender Impfstoff (Trifusion – Fusionspeptid der Antigene LMST11, TSA und LeIF) gilt bereits als sehr vielversprechend. Mittlerweile gibt es sogar bei der VL Hoffnung auf eine wirksame Impfung. Eine sudanesische Studie konnte mit einer Kombination aus autoklavierten Leishmanien und Bacillus-Calmette-Guerrin erste Erfolge erzielen (Kamil et al. 2003). Mehrere Impfstoff-Kandidaten befinden sich derzeit bereits im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Prüfung. Ein potentieller Impfstoff sollte nicht nur „sicher" sein und eine langjährige immunologische „Memory" hervorrufen, sondern auch möglichst sowohl gegen VL, als auch gegen KL erregende Stämme effektiv sein (nicht zuletzt, weil es viele Regionen gibt, wo beide koexistieren), außerdem bei Raumtemperatur lagerfähig, und schließlich vor allem kostengünstig sein, da ja die Leishmaniosen in vielen Regionen der Welt Erkrankungen der sozial benachteiligten Bevölkerung darstellen.

Insgesamt bleibt das maßgebliche Problem in der Impfstoffentwicklung leider die Finanzierung, da fast alle bisher angedachten Impfstrategien einen erheblichen Kostenaufwand erfordern. Eine Impfung ist aber immer noch die kostengünstigste Variante der Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

Ein interessanter Weg ist jener über den Sandmücken-Speichel. Der Speichel der Sandmücken wirkt nicht nur gerinnungshemmend, sondern auch immunsupprimierend. Die Konzentration bestimmter Enzyme im Speichel von *L. longipalpis* beispielsweise entscheidet darüber, ob eine *L. infantum*-Infektion auf eine kutane Läsion beschränkt bleibt oder in die Organe disseminiert und dann zu einer VL führt. Bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Immunisierung mit einem bestimmten 15 kDa Protein, PpSP15, sowohl nach intradermaler Injektion des aufgereinigten Proteins als auch nach Verabreichen einer DNA-Vakzine zu einem erheblichen Schutz gegen eine experimentelle Leishmaniose führt (Reithinger 2001).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

satz von Insektiziden, denn das topische Applizieren von Insektiziden kann auch die Reservoirtiere gezielt vor einer Infektion schützen. Bisher war diese Präventivmaßnahme durch die Kurzlebigkeit der eingesetzten Insektizide limitiert, weshalb die Einführung von bis zu 8 Monaten wirksamen Deltamethrin-Halsbändern für Hunde (Scalibor®) ganz besonders vielversprechend ist. Hunde werden so vor etwa 85 % der Sandmückenstiche geschützt. Es konnte bereits gezeigt werden, dass auf diese Weise nicht nur die Infektionsraten bei Hunden, sondern auch die Inzidenz der VL bei Kindern erheblich reduziert werden kann.

## 6. Dank

Wir danken Frau Ass.-Prof. Dr. Renate EDELHOFER (Wien), Dr. Rosemarie MOSER (Eisenstadt) und den Herren Prof. Dr. Wolfgang BOMMER (Göttingen), Dr. Gerhard HESSE (Lyon), Dr. Torsten J. NAUCKE (Niederkassel) und Prof. DDr. Armin PRINZ (Wien) für die freundliche Überlassung von Fotografien und dem Springer Verlag, Heidelberg für die Genehmigung zur Reproduktion der Abbildung 3.

## 7. Zusammenfassung

Die Leishmanien sind obligat parasitische, eukaryotische Einzeller, die durch Sandmücken (Phlebotominae) übertragen werden und beim Menschen zu Kutaner Leishmaniose (KL) oder zu Viszeraler Leishmaniose (VL) führen können, wobei zahlreiche Leishmanien-„Arten" (Stämme) als Erreger fungieren können. Weltweit sind etwa 12 Millionen Menschen mit Leishmanien infiziert, und etwa 60.000 Menschen sterben jedes Jahr an einer Leishmaniose. Die Hauptendemiegebiete liegen in subtropischen und tropischen Gebieten – die VL ist aber auch im Mittelmeerraum häufig. Durch das Aufkommen von AIDS ist ein ganz wesentlicher Risikofaktor für das Erkranken an einer VL hinzugekommen. Als Reservoirtiere treten Nager und andere Kleinsäuger auf, zudem kommt vor allem in städtischen Bereichen für einige Leishmanien-Taxa sicherlich dem Hund eine ganz wesentliche Rolle zu. Die unkontrollierte Einfuhr infizierter Hunde nach Mitteleuropa war vermutlich eine Voraussetzung für das Auftreten autochthoner Leishmaniose-Fälle in diesem (und anderen) Gebieten mit gemäßigtem Klima.

Immerhin hat es aber in den letzten Jahren auch einige durchaus hoffnungsvolle neue Entwicklungen gegeben. Beispielsweise steht mittlerweile ein immunchromatographischer Dipsticktest für die rasche Diagnose der VL und eine Real-Time-PCR zur gleichzeitigen Detektion und Identifizierung verschiedener *Leishmania*-Arten zur Verfügung; außerdem konnte Miltefosin als erstes oral applizierbares Therapeutikum zugelassen werden, und in einigen Regionen konnte durch das Einführen von Deltamethrin-Halsbändern für Hunde die Inzidenz der VL bei Kindern erheblich reduziert werden. Und schließlich erscheint die Hoffnung realistisch, dass innerhalb des nächsten Jahrzehnts zumindest für die KL eine Impfung zur Verfügung stehen könnte.

## 8. Literatur

ANDRADE H.M., DE TOLEDO V., DE P., MARQUES M.J., FRANCA SILVA J.C., TAFURI W.L., MAYRINK W. & O. GENARO (2002): *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* is not vertically transmitted in dogs. — Vet. Parasitol. **103**: 71-81.

ARANSAY A.M., SCOULICA E., TSELENTIS Y. & P.D. READY (2000): Phylogenetic relationships of phlebotomine sandflies inferred from small subunit nuclear ribosomal DNA. — Insect Mol. Biol. **9**: 157-168.

ARTEMIEV M.M. (1991): A classification of the subfamily Phlebotominae. — Parassitologia **33** Suppl:69-77.

ASPÖCK A., GERERSDORFER T., FORMAYER H. & J. WALOCHNIK (2008): Sandflies and Sandfly-Borne Infections of Humans in Central Europe in the Light of Climate Change. — Wien. Klin. Wochenschr. **120** (Suppl 4): 24-29.

ASPÖCK H. & J. WALOCHNIK (2009): When sandflies move north. — Public health journal **20**: 30-37.

ASPÖCK H. & J. WALOCHNIK (2010): Krankheitserreger als Neobiota. — In: RABITSCH W & F. ESSL (Hrsg.), Aliens. Verlag publication PN°1, Weitra. pp. 126-145.

BEYREDER J. (1962): Ein Fall von Leishmaniose in Niederösterreich. — Wien. Med. Wochenschr. **115**: 900-901.

BOGDAN C., SCHÖNIAN G., BAÑULS A.L., HIDE M., PRATLONG F., LORENZ E., RÖLLINGHOFF M. & R. MERTENS (2001): Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. — Clin. Infect. Dis. **32**: 302-306.

CASCIO A., COLOMBA C., ANTINORI S., OROBELLO M., PATERSON D. & L. TITONE (2002): Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. — Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **21**: 277-282.

DESJEUX P. (2004): Leishmaniasis: current situation and new perspectives. — Comp Immunol Microbiol Infect Dis. **27**: 305-318.

DORNBUSCH H.J., URBAN C., KERBL C., LACKNER H., SCHINGER W., SOVINZ P., ZOTTNER H. & H. ASPÖCK (1999): Viszerale Leishmaniose bei einem 10 Monate alten österreichischen Mädchen. — Abstrakt-Band der XXXIII Tagung der Österr. Gesellsch. Tropenmed. Parasitol.

EL-TOUM I.A., ZULSTRA E.E., ALI M.S., GHALIB H.W., SATTI M.M., EL-TOUM B. & A.M. EL-HASSAN (1992): Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **46**: 57-62.

FLAMM H. (2008): Aufklärung des Pappataci-Fiebers durch österreichische Militärärzte. — Wien. Klin. Wochenschr. **120**: 198-208.

GIMBO A., SCIRPO A., FERRO D. & S. CRISTARELLA (1996): *Leishmania* sp. in the submucosa of maternal post-abortive placenta in bitch. — Parassitologia **38**: 313.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

GRECH V., MIZZI J., MANGION M. & C. VELLA (2000): Visceral leishmaniasis in Malta – an 18 year paediatric, population based study. — Arch. Dis. Child. **82**: 381-385.

ILANGO K. (2004): Phylogeny of the Old World phlebotomine sandflies (Diptera Psychodidae) with special reference to structural diversity of female spermathecae. — Oriental Insects **38**: 419-461.

KAMIL A.A., KHALIL E.A., MUSA A.M., MODABBER F., MUKHTAR M.M., IBRAHIM M.E., ZIJLSTRA E.E., SACKS D., SMITH P.G., ZICKER F. & A.M. EL-HASSAN (2003): Alum-precipitated autoclaved *Leishmania major* plus bacille Calmette-Guerrin, a candidate vaccine for visceral leishmaniasis: safety, skin-delayed type hypersensitivity response and dose finding in healthy volunteers. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **97**: 365-368.

KILLICK-KENDRICK R., WILKES T.J., BAILLY M., BAILLY I. & L.A. RIGHTON (1986): Preliminary field observations on the flight speed of a phlebotomine sandfly. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **80**: 138-142.

KOEHLER K., STECHELE M., HETZEL U., DOMINGO M., SCHÖNIAN G., ZAHNER H. & E. BURKHARDT (2002): Cutaneous leishmaniosis in a horse in southern Germany caused by *Leishmania infantum*. — Vet. Parasitol. **109**: 9-17.

KOLLARITSCH H., EMMINGER W., ZAUNSCHIRM A. & H. ASPÖCK (1989): Suspected autochthonous kala-azar in Austria. — Lancet **8643**: 901-902.

KUHLS K., KEILONAT L., OCHSENREITHER S., SCHAAR M., SCHWEYNOCH C., PRESBER W. & G. SCHÖNIAN (2007): Multilocus microsatellite typing (MLMT) reveals genetically isolated populations between and within the main endemic regions of visceral leishmaniasis. — Microbes Infect. **9**: 334-343.

LEISHMAN W.B. (1903): On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. — Brit. Med. Journal **79**: Seiten fehlen.

LEITNER V., WEINGAST J., HARMANKAYA K., WALOCHNIK J., PEHAMBERGER H., PETZELBAUER P., AUER H. & M. BINDER (2010): Leishmaniasis in the tongue of an immunocompetent man. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **82**: 597-599.

LOW G.C. & W.E. COOKE (1926): A congenital infection of kala azar. — Lancet Bandzahl fehlt: 1209-1211.

LUKES J., MAURICIO I.L., SCHÖNIAN G., DUJARDIN J.C., SOTERIADOU K., DEDET J.P., KUHLS K., TINTAYA K.W., JIRK M., CHOCHOLOVÁ E., HARALAMBOUS C., PRATLONG F., OBORNÍK M., HORÁK A., AYALA F.J. & M.A. MILES (2007): Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. — Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **104**: 9375-9380.

MEINECKE C.K., SCHOTTELIUS J., OSKAM L. & B. FLEISCHER (1999): Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. — Pediatrics **104**: 65.

MOMEN H. & E. CUPOLILLO (2000): Speculations on the origin and evolution of the genus *Leishmania*. — Mem. Inst. Oswaldo Cruz. **95**: 583-588.

NAUCKE T.J. & B. PESSON (2000): Presence of *Phlebotomus* (*Transphlebotomus*) *mascittii* GRASSI, 1908 (Diptera: Psychodidae) in Germany. — Parasitol. Res. **86**: 335-336.

NAUCKE T.J. (2002): Leishmaniose, eine Tropenkrankheit and deren Vektoren (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) in Mitteleuropa. — Denisia **6**: 173-178.

NOAZIN S., KHAMESIPOUR A., MOULTON L.H., TANNER M., NASSERI K., MODABBER F., SHARIFI I., KHALIL E.A., BERNAL I.D., ANTUNES C.M. & P.G. SMITH (2009): Efficacy of killed whole-parasite vaccines in the prevention of leishmaniasis: a meta-analysis. — Vaccine **27**: 4747-4753.

REITHINGER R. (2001): Protective saliva: sandfly spit delivers. — Trends Parasitol. **17**: 513.

ROSE K., CURTIS J., BALDWIN T., MATHIS A., KUMAR B., SAKTHIANANDESWAREN A., SPURCK T., LOW CHOY J. & E. HANDMAN (2004): Cutaneous leishmaniasis in red kangaroos: isolation and characterisation of the causative organisms. — Int. J. Parasitol. **34**: 655-664.

PIEKARSKI G. (1962): Medizinische Parasitologie in Tafeln. — Bayer AG Leverkusen.

SCHULZ A., MELLENTHIN K., SCHONIAN G., FLEISCHER B. & C. DROSTEN (2003): Detection, differentiation, and quantitation of pathogenic *Leishmania* organisms by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR assay. — J. Clin. Microbiol. **41**: 1529-1535.

SCHWARTZ E., HATZ C. & J. BLUM (2006): New world cutaneous leishmaniasis in travellers. — Lancet Infect. Dis. **6**: 342-349.

SMITH D.F., PEACOCK C.S. & A.K. CRUZ (2007): Comparative genomics: from genotype to disease phenotype in the leishmaniases. — Int. J. Parasitol. **37**: 1173-1186.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2004): Pränatale, perinatale und neonatale Protozoen-Infektionen des Menschen: Überblick und aktuelle Probleme. — Nova Acta Leopoldina **334**: 187-207.

WÖHRL S., SCHNEDL J., AUER H., WALOCHNIK J., STINGL G. & A. GEUSAU (2008): Successful treatment of a married couple for American leishmaniasis with miltefosine. — J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. **22**: 258-259.

WRIGHT J.H. (1903): Protozoa in a case of tropical ulcer. — J. Med. Res. **10**: 472-482.

YURCHENKO V.Y., LUKES J., JIRKU M., ZELEDÓN R. & D.A. MASLOV (2006): *Leptomonas costaricensis* sp.n. (Kinetoplastea: Trypanosomatidae), a member of the novel phylogenetic group of insect trypanosomatids closely related to the genus *Leishmania*. — Parasitology **133**: 537-546.

Anschrift der Verfasser:

Univ.-Doz. Mag. Dr. Julia WALOCHNIK
Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: julia.walochnik@meduniwien.ac.at
horst.aspoeck@meduniwien.ac.at